



Une catalyse vertueuse menant à des architectures moléculaires complexes

Alexandre Requet

► To cite this version:

Alexandre Requet. Une catalyse vertueuse menant à des architectures moléculaires complexes. Chimie organique. Université de Versailles-Saint Quentin en Yvelines, 2014. Français. NNT : 2014VERS0047 . tel-01230117

HAL Id: tel-01230117

<https://theses.hal.science/tel-01230117>

Submitted on 17 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE DE DOCTORAT

Présentée par

Alexandre REQUET

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE
VERSAILLES-SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES**

Spécialité : Chimie Organique

**Une catalyse vertueuse menant à des architectures
moléculaires complexes**

Soutenance prévue le 17/12/2014 devant le jury composé de:

Pr. Sabine BERTEINA-RABOIN
Pr. Sylvie CONDON
Dr. Emmanuelle SCHULZ
Dr. Emmanuel GRAS
Pr. Damien PRIM

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury, le Pr. Sylvie CONDON, le Pr. Sabine BERTEINA-RABOIN, le Dr. Emmanuelle SCHULZ et le Dr. Emmanuel GRAS de leur participation à l'évaluation de mon travail de thèse.

Il est impensable de ne pas remercier le Pr. Damien PRIM, mon directeur de thèse, qui m'a fait confiance en m'intégrant dans son équipe de recherche (et j'espère ne pas l'avoir déçu), pour ces trois années de thèse passées à l'Institut Lavoisier de Versailles. Certes, être doctorant n'est pas un rôle facile, rares sont ceux qui effectuent une thèse sans encombres, sans remises en questions, sans frustrations. Malgré tous ces obstacles, Damien possède la capacité de cerner les psychologies de chacun et de s'adapter aux personnes afin d'en tirer le meilleur parti. Il s'est avéré altruiste et a appris à me connaître, à savoir être rassurant et presque paternel dans les moments où j'en avais le plus besoin. J'ai évolué et pris (un peu plus) confiance en moi scientifiquement parlant, grâce à lui. Si je devais recommencer une thèse, j'accepterais volontiers de travailler à nouveau avec Damien, qui est un très bon chef et a toujours été accessible et disponible.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance envers le Dr. Anne GAUCHER (ou Tatie Anne), personnalité intemporelle, égérie du groupe ECHO, avec qui j'ai travaillé durant un an sur la thématique des hélicènes, pour sa bonne humeur, son côté maternel et rassurant, ses blagues dites par *pseudo*-inadvertance, et ses petites astuces de laboratoire dignes d'être brevetées.

Comment ne pas remercier le Dr. Sylvain MARQUE (la rigueur germanique) avec qui j'ai eu l'occasion de travailler pendant six mois. Je dois avouer que j'ai beaucoup appris à ses côtés, je suis devenu plus rigoureux et je me suis affirmé n'hésitant plus à partager et communiquer mes points de vue scientifiques. Doté d'un sens de l'humour et de mimiques atypiques faciles à singer, étant la terreur de la communauté estudiantine, Sylvain est néanmoins quelqu'un d'humain et de très peu susceptible au vu des nombreuses blagues douteuses que j'ai pu faire sur lui !

Durant ma thèse, j'ai eu le plaisir de rencontrer diverses personnalités mondaines. En premier lieu, Sir (et Dr.) Emmanuel MAGNIER, Son Altesse Sérénissime très chrétienne (et Dr.) Bruce PEGOT, beaux gosses quinquagénaires sportifs et distingués en toutes circonstances, d'un humour des plus délicats, des manières protocolaires dignes de celles de Nadine de Rothschild, fervents défenseurs de la cause féministe. Un grand merci pour ces grandes tranches de rigolades !

Autre personnalité, autre registre, le Dr. Vincent COEFFARD ou son Altesse le Prince de Coeffardie (petite principauté jouxtant Nantes) avec qui j'ai souvent eu des échanges professionnels de qualité. Je lui suis obligé de m'avoir accordé du temps. Vincent est un chercheur passionné et talentueux, à lui seul un puits bibliographique sans fond, la collection de la Pléiade chimique.

Je n'oublie pas d'exprimer ma gratitude envers le Dr. Xavier MOREAU, dit le rital du rez-de-jardin, qui a contribué à ma thèse en mesurant mes excès énantiomériques (et non colériques !). Cet homme, polyvalent, (engagé dans la politique internationale, entraîneur de tennis, ancien marin et ayant parcouru le Paris-Dakar) a su rester simple, j'accepterai avec joie de

suivre ses cours d'italien, ou des manger ses fameuses "zucchinis" maison en écoutant du Laura Pausini ou du Toto Cutugno.

J'en viens à remercier le Dr. Christine THOMASSIGNY, qui n'a pas eu d'autres choix que de me supporter dans son laboratoire, mais qui a été un très bon soutien moral par sa bonne humeur omniprésente. Venant de l'Est (selon elle !) et d'une autre culture que celle du cassoulet et de la bouillabaisse, il a parfois été difficile de nous comprendre; néanmoins, nous avons quelques points en commun, tels que la littérature, la musique, et bien évidemment la chimie (quoique, toujours à me vendre ses satanés sucres !).

Je souhaite exprimer toute ma reconnaissance envers le Dr. Dominique VICHARD, proche voisine du bureau des doctorants, dotée d'une bonté sans limites, très humaine et accessible, et toujours politiquement correcte en toutes circonstances. J'ai eu la chance de partager des enseignements avec cette super prof' très pédagogue.

Un grand merci à Flavien (dit Flavius), Estelle (la spécialiste de l'Ecosse) et Abel (savoyard de coeur) pour leurs coups de main salutaires respectivement en RMN, spectrométrie de masse, et HPLC.

Les mots me manquent pour parler de mes chers compatriotes doctorants. Entre autres, mes aînés, Alaric, Kevin, Wafa, Amel et Guillaume avec qui, j'ai passé de très bonnes soirées anecdotiques et j'espère entretenir des liens dans la pérennité.

De manière assez émue, d'une part pour avoir supporté tant bien que mal mon caractère savoyard brut et rude, d'autre part pour leur personnalité, leur singularité et leur humanité, je remercie Olivier qui m'a accompagné durant deux ans, avec qui j'ai partagé des joies, de la complicité, des ivresses, des tensions, des peines, des colères, des danses (le Bruno Vandelli du raggaeton); Gaëlle, ce petit bout de femme, se nourrissant exclusivement de "Petit Ecolier" et de crème de marrons, assoiffée de littérature et d'histoire, une Stéphane Bern au féminin qui devrait, à mon sens, donner de précieux conseils de diététique, Hamza, qui est une personne qui gagne à être connue de par sa tolérance légendaire, son sang-froid à toute épreuve, ses discussions d'importances politiques, sociétales, psychanalytiques finissant toujours en débats effrénés; Christian, mon alter-égo électrochimiste, sédatif et tranquillisant à mes coups de gueule et mes accès de colère, fidèle compagnon des transports, et par dessus tout, un ami en or, Sébastien, le "sale type" au grand cœur, "bras droit de Dieu" à ses heures perdues, sanguin franc et dictatorial qui a toujours, néanmoins, une écoute attentive aux problèmes d'autrui, nonobstant, ironiquement, sa surdité.

Je n'oublie pas M. l'Ingénieur Loïc Pantaine, technicien remarquable pour la préparation et la responsabilité des distillations, d'une ouverture d'esprit béante et parfois effarante, d'humeur constante et gaie, vraisemblablement héritées de son côté britannique, Maxime, dit Giabiconi, mon petit poney, que dis-je, mon poulain; Vincent, Cyril, Pierre et le Dr. Olivier DAVID, de l'équipe Couty, venant nous rendre visite occasionnellement au rez-de-jardin, et possédant tous une gentillesse inégalée, un humour décalé et communicatif, Tommy et Pierrick, compères rhônalpins électrochimistes, tribuns incontestés sur des sujets théologiques et/ou politiques, le Dr. Dimitri MERCIER, gastronome invétéré, habitué de la Coupole et le Dr.

Damien AUREAU, ornithologue expert, avec qui j'ai partagé moult aventures pittoresques, des soirées endiablées à cause de ses discours bachiques et envoûtants.

Je remercie également toutes les autres personnes de l'institut, ainsi que les stagiaires, Kathleen, Laurence, Vinciane, entre autres, qui ont contribué à mon bien-être durant ma thèse.

Au fil de mes années universitaires, et notamment lors de mon périple francilien (Jussieu, Orsay...), contre toute attente, j'ai rencontré, de manière fortuite, des personnes attachantes avec qui j'ai créé des liens amicaux et qui m'ont beaucoup apporté, du réconfort aux rires. Un grand merci à Marie, Elise, Yoann, Benjamin (la Simone), Stéphane (la Gwendo).

J'en viens maintenant à exprimer mes remerciements à toutes les personnes de mon entourage, qui ont toujours été présentes, y compris dans les moments de doute, les plus délicats, pessimistes. Les liens impérissables du sang haut-savoyard, vraisemblablement.

Claire, qui m'a connu durant mes années insouciantes de licence à Chambéry, qui m'a toujours soutenu. De par sa présence (quand elle le pouvait), Paris me semblait moins gris, faisant jaillir l'euphorie et une douce nostalgie en moi, et ressusciter un passé révolu; Ulric, ayant égayé ma vie parisienne par des habitudes snobinardes désormais devenues des rituels; Benjamin, fidèle complice de mes dégustations œnologiques, et des haltes montmartroises.

En parlant de haltes, salutaires et surtout salvatrices, ces laps de temps permettant d'oublier temporairement les tracas et aléas de la thèse, je remercie Amélie pour les escapades lyonnaises intellectuelles et détendues, Stefanie, dit Renarde, ma "bien bonne Bonnie", pour les escapades lyonnaises (aussi!), cette fois, agitées et débridées, satiriquement rue Boileau, avec Ugo et Thibault, et l'aventure écossaise aux effluves de whisky et de liberté; Coralie, pour m'avoir fait vivre, à sa façon, une véritable odyssée norvégienne et m'avoir procuré un degré de sérénité, et d'insouciance inégalé au moment où j'en avais le plus besoin...

Je terminerai enfin par ma famille, ma mère, mon père, mon frère, mes grands-parents qui m'ont toujours épaulés. Je pense que sans eux, sans leurs discours réconfortants, consolateurs, moralisateurs, je n'aurais pu écrire ce manuscrit qui signe la fin de ma vie étudiante et salue un travail de longue haleine... Un grand merci.

Table des matières

Préambule.....	11
SYNTHÈSE DE LIGANDS A PLATEFORME PYRIDYLMETHYLAMINE.....	15
I-Généralités	17
I-1-Voies de synthèse menant à des motifs pyridylméthylamines.	18
I-2-Applications potentielles.	21
I-3-Bilan relation structure-transfert de chiralité.....	34
I-4-Problématique.....	36
II-Résultats et discussion.....	37
II-1-Intermédiaires clés carboxaldéhydes et carbonitriles.....	37
II-2-Vers la 2,6-bisfonctionnalisation de la pyridine.....	38
II-3-Vers une 2,6-bisfonctionnalisation étendue de la pyridine.	51
II-4-Limites de la stratégie de synthèse envisagée.	56
II-5-Synthèse d'amino-alcool pyridines.....	57
II-6-Autres alternatives.....	58
III-Bilan et Perspectives.	67
IV-Partie Expérimentale.....	67
EVALUATION DES SYSTEMES CATALYTIQUES.....	105
I-Couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif.....	110
I-1-Généralités.....	110
I-2-Cibles binaphtyliques.	110
I-3-Bilan et cas particulier du 2-methoxy-1,1'-binaphtalène.....	122
II-Application de nos systèmes catalytiques: Couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif.....	124
III-Relation structure /activité des ligands pma appliqués au couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif.	127
IV-Couplage oxydant de phénols et naphhtols.....	132
IV-1-Généralités.....	132
IV-2-Mécanisme réactionnel.	134
IV-3-Ligands impliqués dans la couplage oxydant de naphhtols cupro-catalysé.....	135
IV-4-Autres alternatives menant au couplage oxydant de naphhtols.	137
V- Application de nos systèmes catalytiques: Couplage oxydant au cuivre.	140
VI-Perspectives.	141
VI-1-Addition nucléophile promue par un organozincique.....	141
VI-2-Application de nos systèmes catalytiques: Addition nucléophile promue par un organozincique.	143
VII-Conclusion et perspectives.	144

VIII- Partie expérimentale.....	146
SYNTHESE DE STRUCTURES HELICENIQUES	153
I- Généralités	155
I-1-Définition.....	155
I-2-Préparation d'hélicènes	156
I-3- Hélicènes et chiralité.	158
I-4- Synthèse énantiosélective d'hélicène.....	160
I-5- Vers des hétérohélicènes	161
I-6-Molécules hélicéniques partiellement hydrogénées.	165
I-7-Problématique.....	168
II-Résultats et discussion.....	169
II-1- Les β -chlorovinylaldéhydes, plateforme moléculaire menant à des structures hélicéniques partiellement hydrogénées.....	169
II-2-Synthèse asymétrique de structures hélicéniques.....	181
II-3- Extension vers le [6]-dioxahélicène.	187
III-Bilan et perspectives.	189
IV-Partie expérimentale.	191
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	207

Liste des principales abréviations

APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
BINAM	2,2'-Bis(diphénylphosphinoamino)-1,1'-binaphtyle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
Boc	^t butoxycarbonyl
cod	cyclooctadiène
<i>m</i> -CPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
δ	déplacement chimique en ppm
dba	acétone dibenzylidène
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
Dioxane	1,4-dioxane
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DME	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
EDC	<i>N</i> -(3-diméthylaminopropyl)- <i>N'</i> -éthylcarbodiimide
ee	excès énantiomérique
éq.	équivalent
ESI	ionisation electrospray
HOBt	hydroxybenzotriazole
LAH	tétrahydruroaluminate de lithium
OMs	mésyle
OTf	triflate
OTs	tosyle
PE	petroleum ether
PEPPSI	pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation
Ph	phényle
pma	pyridylméthylamine
PPA	acide polyphosphorique
ppm	partie par million
Pyr	pyridine
Rdt	rendement
RMN	résonnance magnétique nucléaire
RX	rayons X
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
t.a.	température ambiante
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
TFA	acide trifluoroacétique

THF
TMS

tétrahydrofurane
triméthylsilyle

Préambule

La création de liaison carbone-carbone est une transformation majeure, en synthèse organique, permettant d'assembler deux briques moléculaires. L'histoire de ces transformations est jalonnée de noms célèbres comme au XIX^{ème} siècle, la réaction de Friedel-Craft qui permet d'alkyler des arènes. En 1912, Victor Grignard obtient le prix Nobel de chimie pour ses travaux concernant la génération de liaisons carbone-carbone utilisant du magnésium. Durant les années 70 les couplages organométalliques connaissent un essor grandissant, Nozaki-Hiyama-Kishi utilisant du chrome, Kumada-Corriu, des complexes de nickel, Stille, Negishi, Heck, Suzuki-Miyaura utilisant du palladium. Les travaux de Negishi, Heck, Suzuki-Miyaura sur l'utilisation de complexes de palladium en synthèse organique ont été récompensés pour leurs travaux par un prix Nobel de chimie en 2010. Depuis, ces quatre dernières décennies se sont révélées fort fructueuses, des myriades de systèmes catalytiques performants ont vu le jour, permettant d'effectuer des transformations de plus en plus efficaces.

Un autre enjeu majeur en synthèse organique est l'introduction de chiralité par le biais de ligands chiraux, dans le cadre de la catalyse organométallique asymétrique.

Le laboratoire s'inscrit dans une thématique polyvalente, celle de la synthèse de ligands, de l'élaboration de systèmes catalytiques performants permettant de promouvoir des réactions de création de liaison carbone-carbone, et en parallèle la construction d'édifices moléculaires complexes. Des systèmes catalytiques encourageants utilisant des ligands pma ont été obtenus dans le cadre de réactions atroposélectives.

Une première partie de ce travail consiste en l'exemplification et la modulation de la plateforme pyridylméthylamine (pma) existante. Un travail de méthodologie est nécessaire pour trouver le meilleur compromis entre une voie de synthèse reposant sur un nombre d'étapes limitées, des réactifs accessibles, apportant de la chiralité et amenant à une grande diversité structurale, et réactivité du système catalytique dans diverses transformations catalytiques.

La suite du travail se rapporte à l'évaluation de ces systèmes catalytiques dans des réactions de couplage atroposélectives. A l'issue de ces résultats, un profil de ligands sera établi pour chaque réaction.

La dernière partie du manuscrit abordera la synthèse d'architectures hélicoïdales. Le laboratoire a élaboré une voie de synthèse reposant sur une étape-clé de couplage de Suzuki-

Miyaura. Le challenge de cette partie repose sur l'utilisation de ligands pma non racémiques pour introduire la chiralité axiale lors de l'étape de couplage. La transformation de la chiralité axiale en chiralité hélicoïdale et la conservation de cette chiralité sera l'objet de la dernière étape ciblant les édifices hélicoïdaux. Ce travail de thèse combine les différentes thématiques propres au laboratoire comme le montre la **Figure 1**:

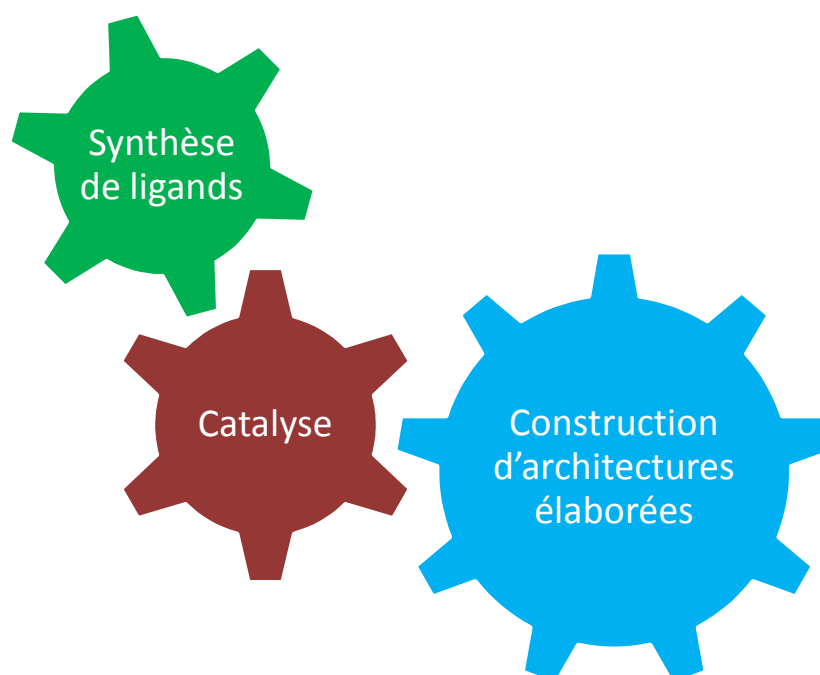


Figure 1: Lien entre les différentes thématiques.

**SYNTHESE DE LIGANDS A PLATEFORME
PYRIDYLMETHYLAMINE**

I-Généralités

Les pyridylméthylamines (pma) constituent une famille originale de diamines vicinales. Ces motifs sont composés d'une pyridine substituée d'un bras pendant sur lequel est installé un groupe méthylamine. Nous considérons tout au long de ce document des pma dont le bras pendant est acyclique, mais également dont le bras pendant est constitué d'un hétérocycle, saturé ou partiellement saturé (**Figure 2**). Les pma montrent des propriétés de complexation intéressantes vis-à-vis des métaux de transition, des lanthanides ou même de protons et trouvent des applications dans des domaines variés.

La **Figure 2** compile le motif pma *N,N* bidentes, les évolutions récentes et les associations de plusieurs sous-unités pma au sein d'une même architecture. Les topologies de ces dernières peuvent être évolutives en fonction du nombre de ces motifs et de leur combinaison. Certains tetra-, penta-dentes sont capables de stabiliser des espèces métastables^{1,2,3}, de mimer des ligands biologiques et de promouvoir certaines transformations synthétiques.

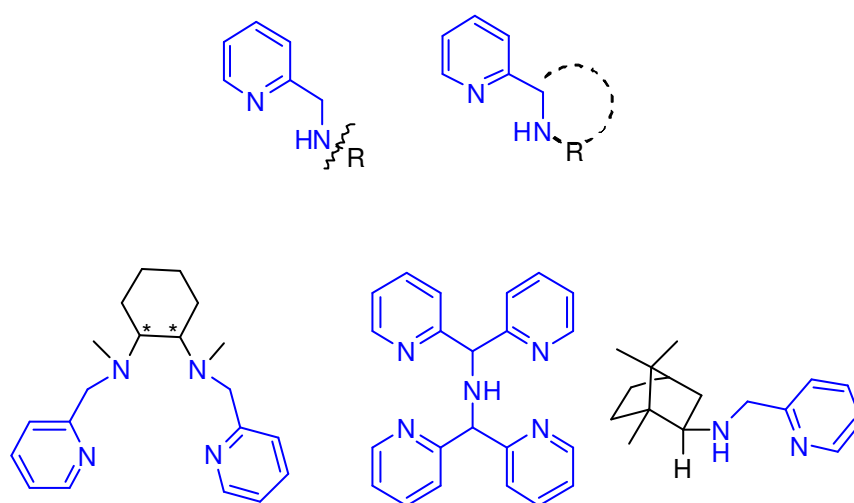


Figure 2 : Exemple de diverses structures à base pma

L'objectif de mon travail comprend une partie synthèse de nouveaux ligands de la famille des pma. Une seconde partie sera consacrée à l'étude en solution des complexes de palladium formés, une autre des propriétés catalytiques des associations pma-métal. Nous terminerons

¹ Suzuki, K.; Oldenburg, P. D.; Que, L., Jr. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 1887-1889.

² Hemmert, C.; Renz, M.; Gornitzka, H.; Meunier, B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 3989-3994.

³ Hemmert, C.; Renz, M.; Gornitzka, H.; Soulet, S.; Meunier, B. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1766-1774.

par l'application de ces systèmes catalytiques à la synthèse d'architectures moléculaires hélicoïdales.

Cette introduction générale dresse un bilan non exhaustif des voies de synthèse des motifs pma, donne des exemples d'applications stœchiométriques des utilisations ciblées de système catalytique pma-basés dans différentes transformations synthétiques.

En préambule à la description des voies d'accès à ces motifs, il est nécessaire de préciser que la famille des pma représente une plateforme moléculaire très intéressante possédant de nombreux sites de modulations stériques et électroniques. L'accès à cette plateforme reste aisé, et nécessite en général peu d'étapes. La gestion et le contrôle de centres stéréogènes sont possibles. Ces premiers éléments constituent des avantages évidents pour le développement de la chimie de ces motifs et de leur utilisation en catalyse homogène.

I-1-Voies de synthèse menant à des motifs pyridylméthylamines.

Plusieurs voies de synthèse sont décrites dans la littérature et permettent un accès au motif pma. Il est à noter que la présence d'une pyridine limite les approches synthétiques de la formation de liaison C-N en position benzylique. En effet, les substitutions d'alcools benzyliques activés ou non, ainsi que les réactions d'hydroamination qui sont susceptibles de conduire à la formation de la liaison C-N en position benzylique se sont révélées peu efficaces, peu générales ou inopérantes dans le cas de substituants comprenant une pyridine⁴.

I-1-1-Les cétimines ou aldimines, intermédiaires clés dans la synthèse de pma.

Les cétimines ou les aldimines sont des intermédiaires de choix, pour accéder à la plateforme pma. Celles-ci peuvent être obtenues à partir de précurseurs aromatiques comportant une fonction carboxaldéhyde ou cétone (**Schéma 1**), sur lesquelles une condensation avec une amine primaire est effectuée. Une réduction de l'aldimine ou la cétimine correspondante permet d'obtenir la plateforme pma (1). Il est possible de fonctionnaliser la plateforme pma, par addition nucléophile (organomagnésien ou lithien) sur l'aldimine correspondante. L'utilisation d'une procédure ISQ (*in situ quenching*) s'est également révélée pertinente dans

⁴ Terrasson, V.; Marque, S.; Georgy, M.; Campagne, J. M.; Prim, D. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2063–2067.

plusieurs cas. Cette dernière implique l'addition de $n\text{BuLi}$, sur un mélange de dérivé halogéné arylé (RX) et d'aldimine, à basse température (-78°C). L'aryllithium formé, par échange halogène-métal, est additionné sur l'imine présente dans le milieu. Après hydrolyse, le motif pma est obtenu (2).

Une troisième méthode consiste en l'addition d'un nucléophile sur un précurseur carbonitrile. Après neutralisation et réduction, le motif pma substitué est obtenu. Ce dernier peut être fonctionnalisé ultérieurement par amination réductrice, avec des dérivés carbonylés variés (3).

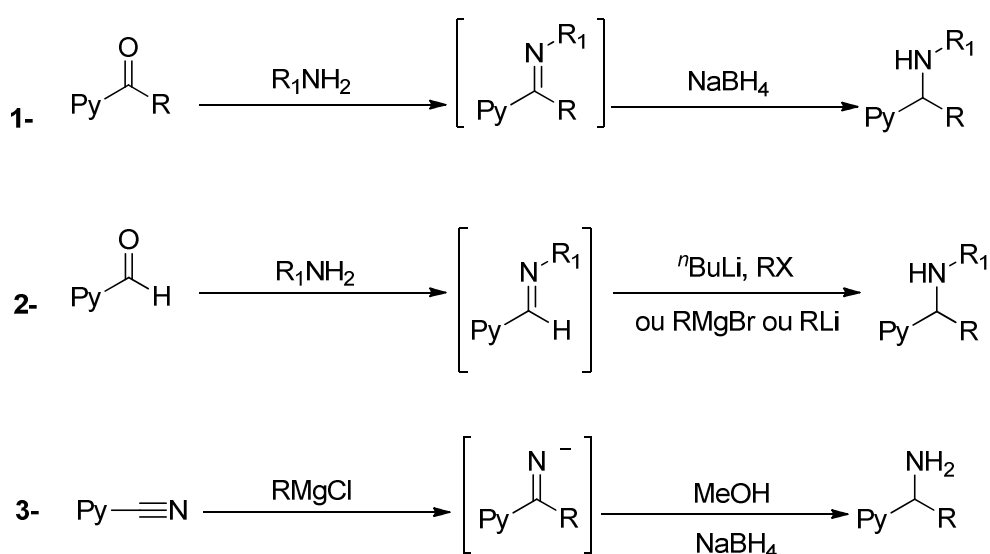


Schéma 1: Différentes voies d'accès menant à la plateforme pma.

I-1-2-Voies de synthèse non racémiques de pyridylméthylamines.

Différentes méthodes de synthèse peuvent être appliquées pour l'obtention de pyridylméthylamines non racémiques. La première consiste en la réduction diastérosélective⁵ de sulfinimines énantiopures, obtenues à partir de cétones et de sulfinamides correspondants (**Schéma 2**). Différents réducteurs (hydrures de bore, d'aluminium) ont été utilisés pour cette réaction. Le clivage de la liaison S-N s'effectue en milieu acide, libérant la copule chirale, et l'amine primaire ciblée.

⁵ a) Chelucci, G.; Baldino, S.; Solinas, R.; Baratta, W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5555-5558. b) Chelucci, G.; Baldino, S.; Chessa, S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 619-626. c) Chelucci, G.; Baldino, S.; Chessa, S.; Pinna, G. A.; Soccolini, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 3163-3169.

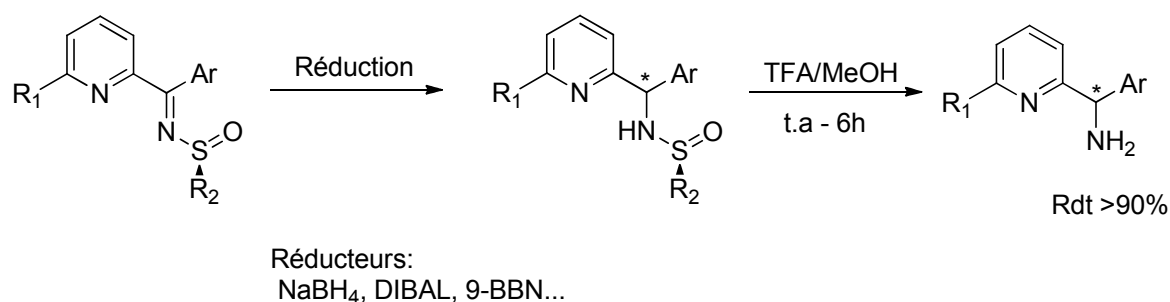


Schéma 2: Réduction diastéréosélective de sulfinimines énantiopures.

La voie A⁶ et la voie C⁷ (**Schéma 3**) consistent en une amination réductrice par l'utilisation d'un pyridine 2-carboxaldéhyde ou d'un analogue cétonique et d'une amine énantiopure.

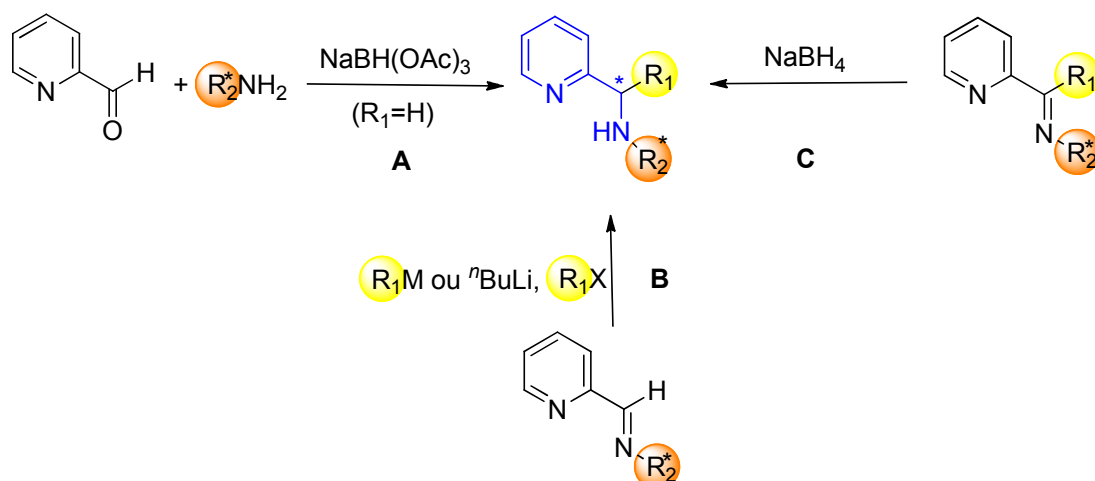


Schéma 3: Voies d'obtention de ligands pma chiraux.

Ce motif peut être plus ou moins substitué, en fonction du précurseur utilisé. Un groupement R₁ peut être introduit en position *pseudo*-benzylique par l'addition d'un nucléophile (voie B)⁸, ou au départ d'une cétimine (voie C).

⁶ Abdel-Magid, A.; Garson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849-3862.

⁷ Brunner, H.; Reiter, B.; Riepl, G. *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1330-1354.

⁸ Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1895-1946.

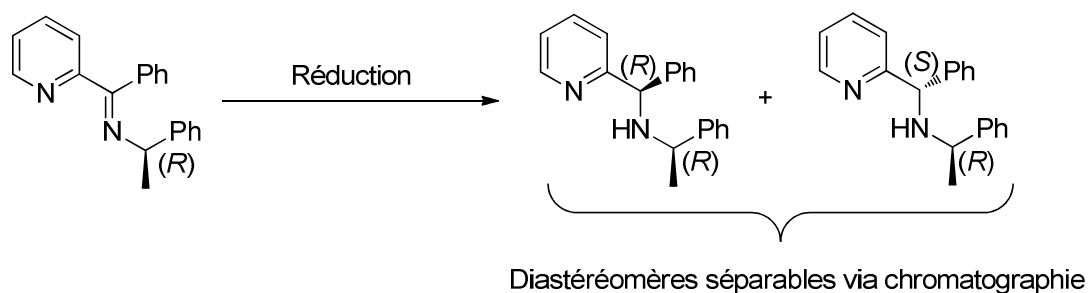


Schéma 4: Synthèse non diastéréosélective.

Il est alors possible, selon le groupement R_1 , d'avoir accès à deux diastéréomères, séparables par colonne (**Schéma 4**). La diastéréosélectivité observée reste modeste. Dans la majorité des cas, les diastéréomères sont séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice.

I-2-Applications potentielles.

I-2-1-Complexation, utilisation stoechiométrique de ligands pma.

Divers ligands à plateforme pma, rapportés dans la littérature, sont associés à un large choix de métaux⁹ (Fe, Cu, Co, Re, Zn) ou lanthanides¹⁰. Les complexes correspondants ont été obtenus et leurs structures étudiées à l'état solide.

A titre d'exemple plusieurs complexes de lanthanides ont été obtenus à partir d'un ligand trispyridylméthylamine et de trichlorure de lanthanide (**Schéma 5**). Ces complexes sont des précurseurs clés dans la synthèse de nanoparticules d'oxyde de lanthanides (III).

⁹ (a) Griffiths, D. V.; Al-Jeboori, M. J.; Arnold, P. J.; Cheong, Y.-K.; Duncanson, P.; Motevalli, M. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 1186-1194. (b) Arnold, P. J.; Davies, S. C.; Durrant, M. C.; Griffiths, D. V.; Hughes, D. L.; Sharpe, P. C. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *348*, 143-149. (c) Zhu, S.; Brennessel, W. W.; Harrison, R. G.; Que, L., Jr. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *337*, 32-38. (d) Rowland, J. M.; Olmstead, M. M.; Mascharak, P. K. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5326-5332. (e) Chiu, Y.-H.; dos Santos, O.; Canary, J. W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12069-12078. (f) Canary, J. W.; Allen, C. S.; Castagnetto, J. M.; Chiu, Y.-H.; Toscano, P. J.; Wang, Y. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 6255-6262.

¹⁰ Hajiashrafi, T.; Kharat, A. N.; Love, J. A.; Patrick, B. O. *Polyhedron* **2013**, 30-38.

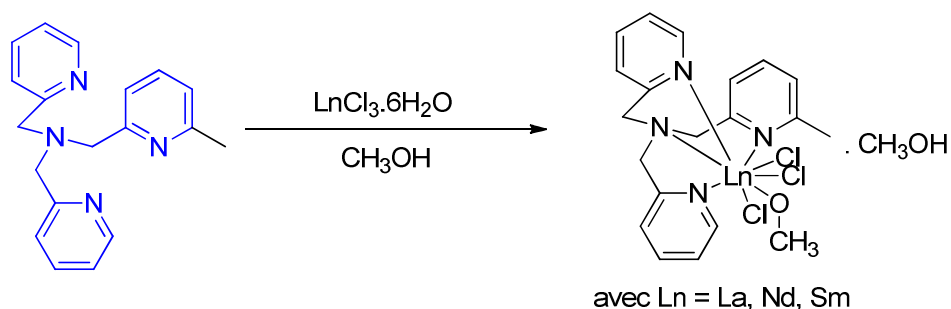
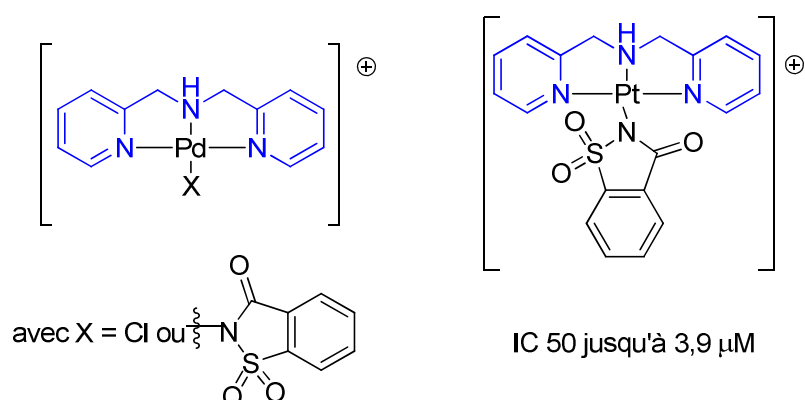


Schéma 5: Utilisation stœchiométrique de ligands pma.

I-2-2- Les ligands pyridylméthylamines à visée thérapeutique.

Certains ligands pyridylméthylamines associés à des métaux nobles présentent des activités thérapeutiques¹¹. Il a été montré que des complexes de cuivre¹² ou de cobalt¹³ pouvaient générer des interactions avec l'ADN. Des complexes de platine ou de palladium comme ceux représentés à la **Figure 3** semblent induire in-vitro¹⁴, une apoptose des cellules cancéreuses du sein (MCF-7 et MDA-MB-231).



Tests effectués sur cellules cancéreuses de type MCF-7 et MDA-MB-231

Figure 3: Complexes à motif pma présentant une activité biologique.

¹¹ Zhang, C.-X.; Ge, Z.-M.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2013-2016.

¹² Massoud, S. S.; Perkins, R. S.; Knierim, K. D.; Comiskey, S. P.; Otero, K. H.; Michel, C. L.; Juneau, W. M.; Albering, J. H.; Mautner, F. A.; Xu, W. *Inorg. Chim. Acta* **2013**, *399*, 177-184.

¹³ Massoud, S. S.; Perkins, R. S.; Louka, F. R.; Xu, W.; Le Roux, A.; Dutercq, Q.; Fischer, R. C.; Mautner, F. A.; Handa, M.; Hiraoka, Y.; Kreft, G. L.; Bortolotto, T.; Terenzi, H. *Dalton Trans.*, **2014**, *43*, 10086-10103.

¹⁴ Ari, F.; Ulukaya, E.; Sarimahmut, M.; Yilmaz, V. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3016-3021.

Certains complexes de palladium ont présenté une activité cytotoxique prometteuse, un IC_{50} ¹⁵ de l'ordre du micromolaire et se sont révélés plus actifs que leurs homologues pma-Pt.

I-2-3-Les ligands pyridylméthylamines en catalyse.

L'aptitude des pma à coordonner des métaux de transition et lanthanides variés laisse présager des applications multiples en synthèse organique. Les sections suivantes présentent quelques transformations synthétiques utilisant des combinaisons catalytiques comprenant des pma et soulignent la polyvalence de cette plateforme.

I-2-3-1-Réactions d'oxydation.

I-2-3-1-1-Epoxydation sélective.

Des réactions d'oxydation peuvent être promues par des complexes avec des ligands à base pma. Comme le montre le **Schéma 6**, une époxydation sélective d'oléfines peut être catalysée par l'utilisation de complexes de manganèse¹⁶. Dans ce cas, le transfert de chiralité est contrôlé par un ligand bis-pma de symétrie C_2 .

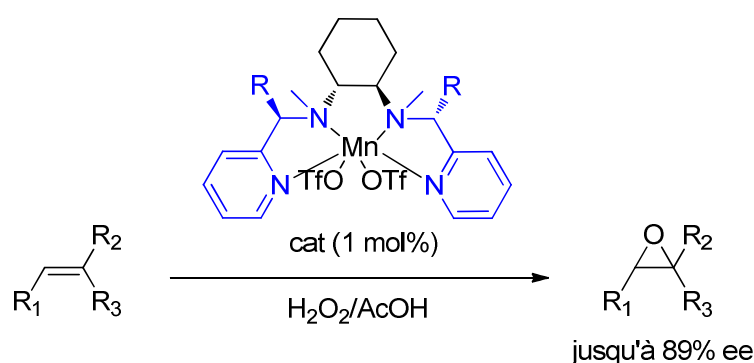


Schéma 6: Epoxydation sélective par l'utilisation d'un complexe de manganèse à plateforme pma.

I-2-3-1-2-Dihydroxylation des oléfines.

La plateforme pma s'est également révélée efficace dans le cadre de la réaction de *cis*-dihydroxylation d'oléfines.

¹⁵ L' IC_{50} ou concentration inhibitrice médiane, est une mesure de l'efficacité d'un composé (en concentration) d'inhiber de moitié l'activité d'un processus biologique donné.

¹⁶ Wu, M.; Wang, B.; Wang, S.; Xia, C.; Sun, W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3622-3625.

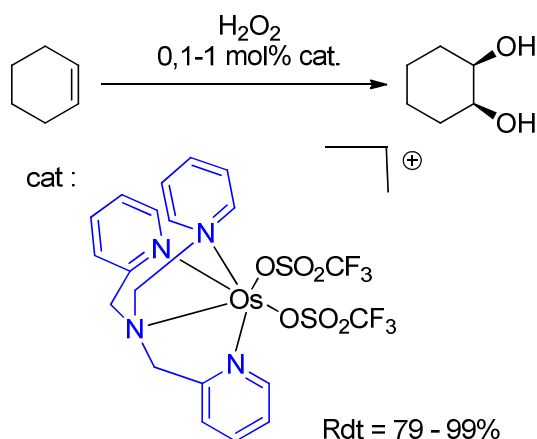


Schéma 7: *Cis*-dihydroxylation d'oléfine promue par un complexe d'osmium.

L'association d'osmium¹⁷ (**Schéma 7**) ou de fer¹⁸ (**Schéma 8**) avec les ligands pma, permet la *cis*-dihydroxylation d'oléfines avec d'excellents rendements et sélectivités pour des charges catalytiques très faibles variant de 0,002 à 1 mol %.

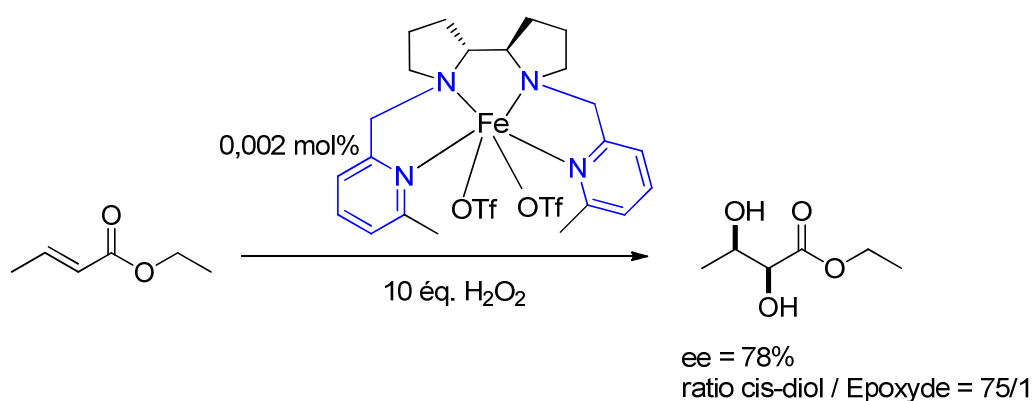


Schéma 8: *Cis*-dihydroxylation d'oléfine promue par un complexe de fer.

I-2-3-1-3-Oxydation d'alcanes.

L'exemple suivant confirme la polyvalence de la plateforme pma et dérivés. En effet, en combinaison avec du nickel¹⁹ ou du ruthénium²⁰ l'oxydation d'alcanes est possible (**Schéma**

¹⁷ Sugimoto, H.; Kitayama, K.; Mori, S.; Itoh, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19270-19280.

¹⁸ Suzuki, K.; Oldenburg, P. D.; Que, L. Jr. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1887-1889.

¹⁹ Nagataki, T.; Ishii, K.; Tachi, Y.; Itoh, S. *Dalton Trans.* **2007**, 1120-1128.

9). En présence d'un oxydant stœchiométrique, *m*-CPBA, les auteurs décrivent l'oxydation du cyclohexane avec un excellent contrôle de la sélectivité. Un ratio de 46/1 est obtenu entre l'alcool souhaité et la cétone issue d'un processus de suroxydation.

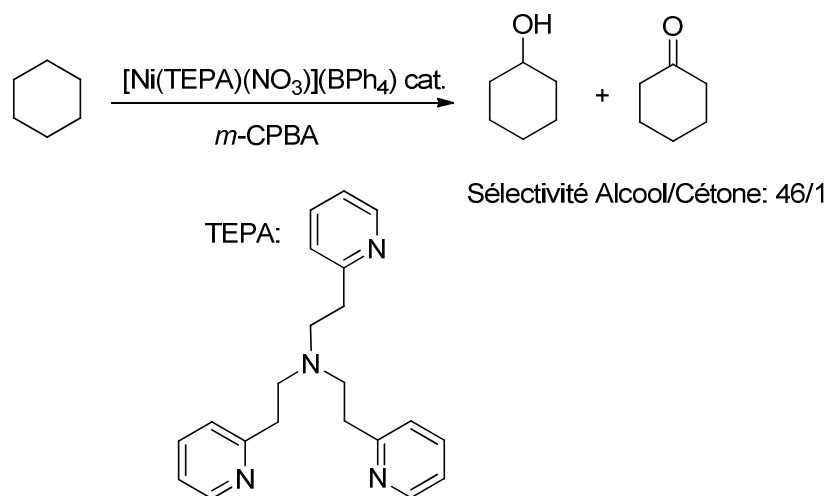


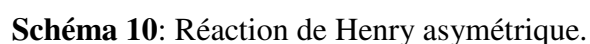
Schéma 9: Oxygénation d'alcane en présence de *m*-CPBA et d'un complexe de Nickel (avec une pma étendue).

I-2-3-2-Réaction de Henry.

Dans un exemple plus récent, l'efficacité du ligand pyridylméthylamine comprenant un motif camphryl associé au cuivre, a été montré dans la réaction de Henry²¹(Schéma 10). Cette réaction est une addition de nitrométhane sur un dérivé carbonylé, en présence d'une base, pour former un β -nitroalcool. D'excellents rendements et sélectivités ont été obtenus. L'habillage du ligand pma par un fragment non racémique camphryl s'est révélé pertinent, conduisant à des sélectivités de 85 à 98%.

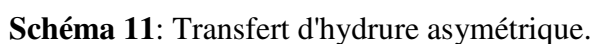
²⁰ Kojima, T.; Hayashi, K.-I.; Iizuka, S.-Y.; Tani, F.; Naruta, Y.; Kawano, M.; Ohashi, Y.; Hirai, Y.; Ohkubo, K.; Matsuda, Y.; Fukuzumi, S. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8212-8222.

²¹ (a) Blay, G.; Hernandez-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3058-3061. (b) Blay, G.; Hernandez-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Chem. Commun.* **2008**, 4840-4842. (c) Blay, G.; Domingo, L. R.; Hernandez-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4725-4730.



Une autre application catalytique possible, consiste en l'utilisation d'un ligand pma associé au ruthénium permettant le transfert d'hydrure de manière asymétrique²².

Il est notamment décrit que la combinaison de ligands pma ou phosphines associés au métal, utilisant HCOOH/NEt₃ comme source d'atome d'hydrogène, permet d'obtenir des rendements, des activités catalytiques et des sélectivités accrues (**Schéma 11**).



D'autres systèmes catalytiques font apparaître un mode de coordination différent. Le complexe de ruthénium initial est obtenu par insertion du métal dans la liaison C-H (*ortho*) de

²² Mizushima, E.; Ohi, H.; Yamaguchi, M.; Yamagishi, T. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **1999**, *149*, 43-49.

l'aromatique du bras pendent générant le complexe Ru (C,N,N). Ce complexe a été isolé et caractérisé par les auteurs²³ (**Schéma 12**).

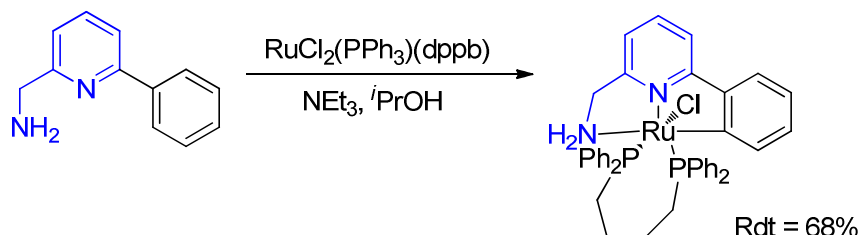


Schéma 12: Mode de coordination C,N,N.

I-2-3-4-Polymérisation de lactide.

Les combinaisons catalytiques basées sur une pma en association avec du zinc ont été utilisées avec succès dans le domaine de la polymérisation de lactide²⁴ (**Schéma 13**).

Le complexe pma-ZnMe₂ généré in situ s'est avéré très efficace dans la polymérisation du motif lactide. De plus, cette polymérisation conduit à de très bonnes polydispersités dans un domaine où l'accès aux polymères isotactiques à partir des réactifs racémiques reste un challenge.

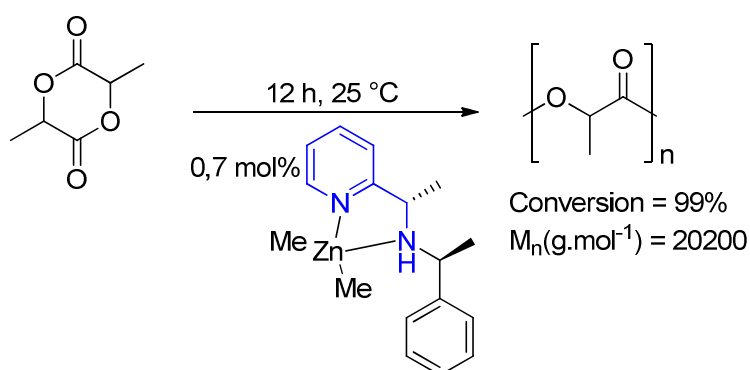


Schéma 13: Polymérisation de lactide catalysée par un complexe de zinc.

²³ Wang, T.; Hao, X.-Q.; Zhang, X.-X.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 8964-8976.

²⁴ Nayab, S.; Lee, H.; Jeong, J. H. *Polyhedron* **2012**, 43, 55-62.

I-2-3-5-Formation de liaison C-C.

Le groupe s'est orienté depuis plusieurs années dans la synthèse et l'évaluation des propriétés catalytiques des pma. Ces ligands ont été appliqués dans diverses transformations catalytiques, basées sur la formation/création de liaison carbone-carbone, telles que des réactions de type Friedel-Craft, Suzuki-Miyaura ou des couplages oxydants asymétriques.

I-2-3-5-1- Réaction de Friedel-Craft énantiosélective.

Lors de cette transformation des rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 60% ont été obtenus (**Schéma 14**)²⁵.

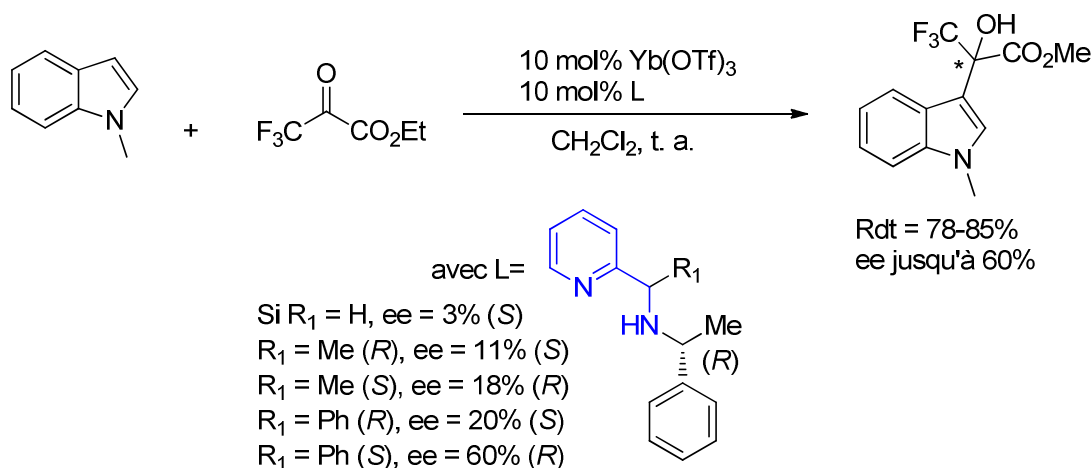


Schéma 14 : Réaction de Friedel-Craft catalysée par un acide de Lewis à plateforme pma.

Cet exemple montre l'importance de la présence et nature du groupement R₁ sur le transfert de l'information chirale lors de la construction de la liaison C-C. L'utilisation du ligand (R,R) conduit à la formation d'un énantiomère. Le ligand (S,R) conduit à l'autre énantiomère.

L'association du triflate d'ytterbium avec un ligand pyridylméthylamine énantio pur permet de former le complexe acide de Lewis Yb(OTf)₃-L activant la cétone pour promouvoir la réaction de Friedel-Craft. Une étude a été effectuée afin de trouver le meilleur compromis catalytique, permettant d'obtenir une sélectivité optimale. Il s'est avéré que la réaction devait

²⁵ Grach, G.; Dinut, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Gil, R.; Prim, D. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 497-503.

être effectuée en présence de 10% mol de système catalytique avec un ratio 1/1 de ligand et de triflate d'ytterbium. L'issue de cette réaction semble également dépendante de la température puisque les meilleures sélectivités ont été obtenues à -20°C.

I-2-3-5-2- Couplage de Suzuki-Miyaura.

I-2-3-5-2-1-Couplage de Suzuki-Miyaura classique.

La réaction de Suzuki-Miyaura constitue une transformation modèle ou référence pour l'évaluation de systèmes catalytiques basés sur l'atome de palladium. Les combinaisons pma-Pd ont été testées depuis plusieurs années. Un grand nombre de ligands préparés dans notre équipe ont été évalués dans la construction de la liaison C-C sur des motifs biphenyles²⁶ (Figure 4).

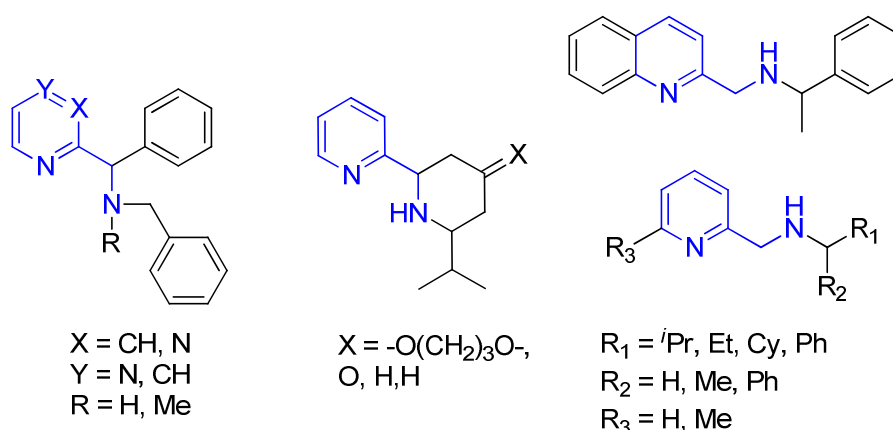
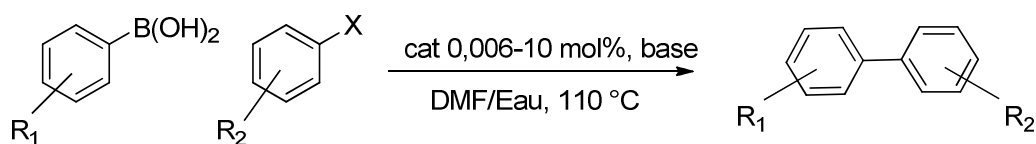


Figure 4: Familles de ligands pma synthétisées au laboratoire.

Les ligands pyridylalkylamines ou piperidinalkylamines se sont révélés efficaces dans le contexte du couplage aryle-aryle (Schéma 15) sur lequel divers partenaires de couplage ont été testés. Ainsi, un large choix d'acides boroniques, d'aromatiques bromés ou chlorés diversement substitués sont tolérés.

Les faibles charges catalytiques introduites, corrélées à des rendements satisfaisants, démontrent que l'utilisation de ligands bidentes *N,N* à plateforme pma associés au palladium, est pertinente pour promouvoir le couplage de Suzuki-Miyaura.

²⁶ (a) Gunawan, M.-A.; Qiao, C.; Abrunhosa-Thomas, I.; Puget, B.; Roblin, J.-P.; Prim, D.; Troin, Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5392-5394. (b) Terrasson, V.; Prim, D.; Marrot, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2739-2745. (c) Puget, B.; Roblin, J.-P.; Prim, D.; Troin, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1706-1709.



X = Br, Cl

R₁ = 2-Me, 4-OMe, H, 3-Ac, 2-CN, 2-NO₂, 2-F...

R₂ = Me, 4-NO₂, 4-CHO, 4-Ac, 4-OH, 4-OMe, 2-CN, 2-CHO, 2-NO₂, Ph...

Schéma 15: Couplage de Suzuki-Miyaura catalysé par des complexes Pd- pma.

I-2-3-5-2-2-Couplage de Suzuki atroposélectif.

L'un des défis les plus importants, dans le contexte de Suzuki-Miyaura, concerne le couplage atroposélectif. Les prémices du couplage de Suzuki-Miyaura asymétriques sont apparus au début des années 2000, notamment avec les travaux de Cammidge²⁷ ou Buchwald²⁸. Ces deux équipes décrivent les premiers excès énantiomériques allant jusqu'à 68% et 73% respectivement dans le cas de binaphtyles *ortho*-substitués. Dans les travaux de ces deux groupes, l'obtention d'excès énantiomériques est liée à l'utilisation de ligands phosphorés de type BINAP ou ferrocényle.

Encore actuellement, réaliser un couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif, est un challenge de taille. Des ligands phosphorés²⁹, *C,N,P* tridentes³⁰, *N,P* ou *N,N* bidentes avec un motif hydrazone à symétrie C₂, rapportés chez Lassaletta³¹, et plus récemment des *C,N,N* tridentes³² ou des ligands carbéniques³³ sont utilisés pour mener à ces édifices binaphtyliques énantiorenrichis. Un bilan plus complet de la littérature sera proposé dans une section ultérieure. Nous décrivons dans cette section, l'utilisation de combinaison catalytique à base de pma dans le contexte de Suzuki-Miyaura atroposélectif.

²⁷ Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Chem. Commun.* **2000**, 1723-1724.

²⁸ Yin, J.; Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12051-12052.

²⁹ (a) Genov, M.; Almorin, A.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 9346-9352. (b) Balanta Castillo, A.; Perandones, B. F.; Zangrando, E.; Gladiali, S.; Godard, C.; Claver, C. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 743, 31-36.

³⁰ Zhang, B.-S.; Wang, W.; Shao, D.-D.; Hao, X.-Q.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Organometallics* **2010**, 29, 2579-2587.

³¹ (a) Bermejo, A.; Ros, A.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15798-15799. (b) Ros, A.; Estepa, B.; Alvarez, E.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4740-4750.

³² Wang, T.; Hao, X.-Q.; Huang, J.-J.; Wang, K.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Organometallics* **2014**, 33, 194-205.

³³ Benhamou, L.; Besnard, C.; Kundig, E. P. *Organometallics* **2014**, 33, 260-266.

Comme le montre le **Schéma 16**, notre équipe a obtenu des résultats encourageants dans ce domaine³⁴. Les rendements s'avèrent satisfaisants pour une cible *ortho*-substituée mais les sélectivités restent modérées. Plusieurs enseignements peuvent être dégagés des résultats obtenus. Il apparaît notamment que la présence et la nature d'un groupe sur la position *pseudo*-benzylique des pma soit primordiale pour l'obtention d'un bon compromis conversion/sélectivité.

Le centre stéréogène *pseudo*-benzylique semble être à l'origine du contrôle de la sélectivité. En effet, une inversion de configuration sur ce centre engendre une inversion de la configuration observée sur le produit binaphtylique de cette réaction. Le choix de cette cible *mono*-substituée s'explique par la nécessité de comparer les résultats obtenus avec ceux de la littérature.

Les travaux au laboratoire ont donc montré que la plateforme pma pouvait être appliquée au couplage de Suzuki-Miyaura. En introduisant une copule chirale sur ces ligands *N,N* bidentes, nous avons obtenu un transfert de chiralité, dépendant fortement du groupement présent sur la position *pseudo*-benzylique, lors de la construction de la brique binaphtylique.

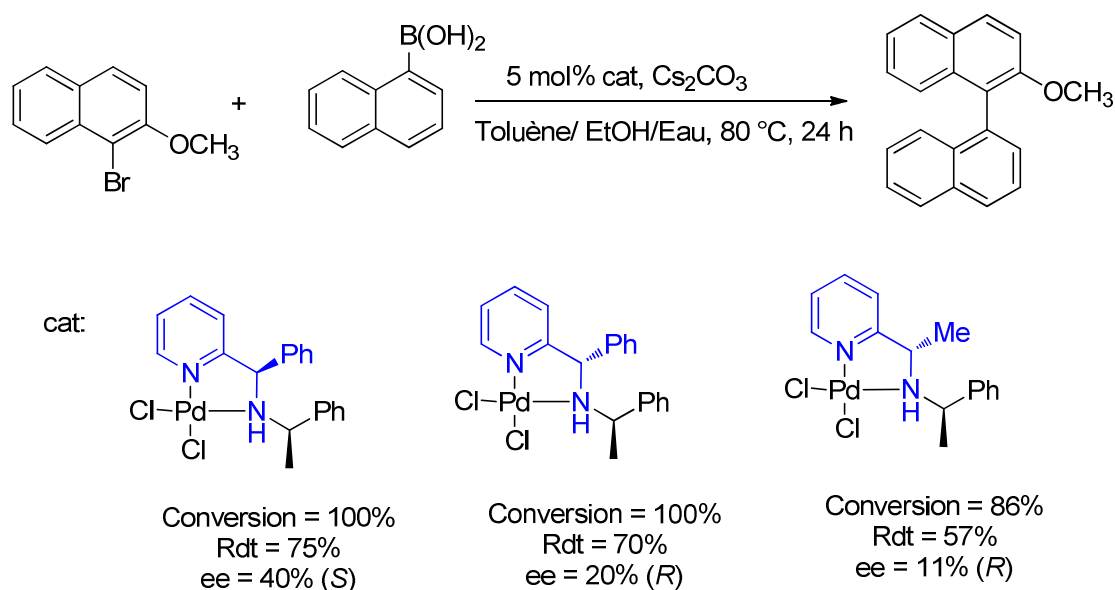


Schéma 16: Couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif généré par des catalyseurs à motif pma.

³⁴ Grach, G.; Pieters, G.; Dinut, A.; Terrasson, V.; Medimagh, R.; Bridoux, A.; Razafimahaleo, V.; Gaucher, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Prim, D.; Gil, R.; Planas, J.-G.; Vinas, C.; Thomas, I.; Roblin, J.-P.; Troin, Y. *Organometallics* **2011**, 30, 4074-4086.

I-2-3-5-3-Couplage oxydant au cuivre.

Le couplage oxydant cupro-catalysé représente également une transformation modèle permettant un accès à des motifs binaphtyliques non racémiques. Ce couplage, peut être réalisé par divers métaux³⁵ (Fe, V, Ru), même si le cuivre est principalement choisi, en association avec des ligands diamines³⁶. Dans ce contexte, l'utilisation des ligands pma sera seule développée dans cette section.

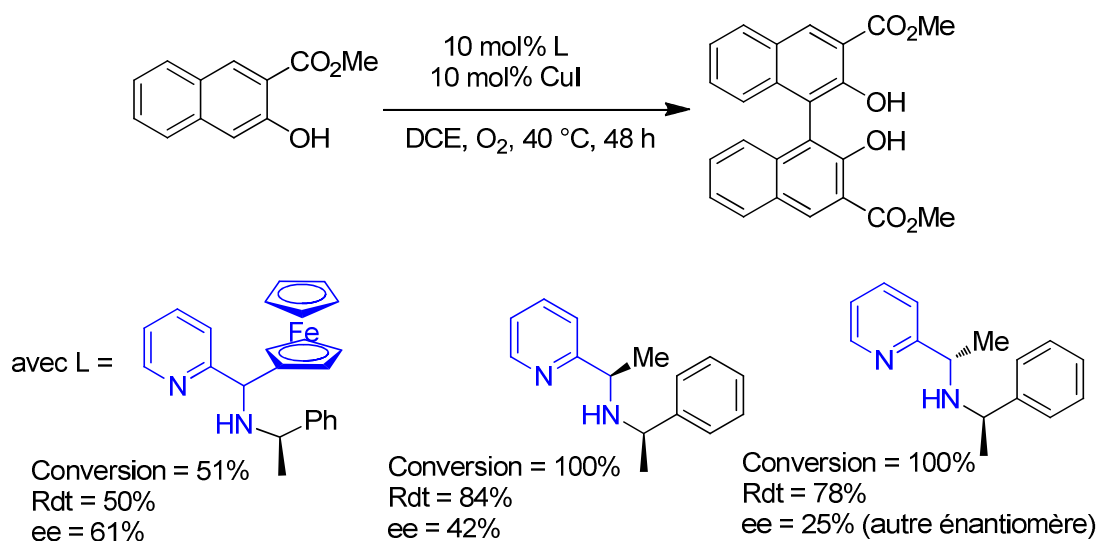


Schéma 17: Couplage oxydant atroposélectif généré par des ligands à base pma.

Les ligands pma, synthétisés au laboratoire présentent une coordination de type *N,N*. Ce type de ligands semble également approprié pour promouvoir le couplage oxydatif cupro-catalysé. Comme le montre le schéma ci-dessus (**Schéma 17**) les ligands pma ont démontré leur efficacité³⁴ pour cette réaction également. De manière analogue au couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif, les rendements se révèlent bons, mais les sélectivités restent modestes. De même, il est possible d'inverser la configuration de motif binaphtylique en modifiant la stéréochimie du centre stéréogène *pseudo*-benzylique des pma. On pourra toutefois noter que les mêmes tendances en terme de conversion et de sélectivités peuvent être

³⁵ Kozlowski, M. C.; Morgan, B. J.; Linton, E. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3193-3207.

³⁶ (a) Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S.-I. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2264-2271. (b) Li, X.; Hewgley, J. B.; Mulrooney, C. A.; Yang, J.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5500-5511. (c) Hewgley, J. B.; Stahl, S. S.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12232-12233.

dégagées sur les deux transformations pallado- et cupro-catalysées visant à la préparation de briques moléculaires à motif binaphtylique.

I-2-3-5-4-Organocatalyse.

Nous avons également réussi à montrer qu'il était possible de conférer un environnement non racémique à un proton. Dans ce contexte, nous avons démontré que des "complexes" pyridylméthylamine- H^+ étaient des promoteurs efficaces pour la réaction de Friedel-Craft³⁷. Comme montré en **Schéma 18**, l'association d'un proton au motif pma génère la formation potentielle de plusieurs formes en équilibre. Des calculs théoriques ont mis en évidence un transfert rapide de proton entre les deux formes pyridinium et ammonium.

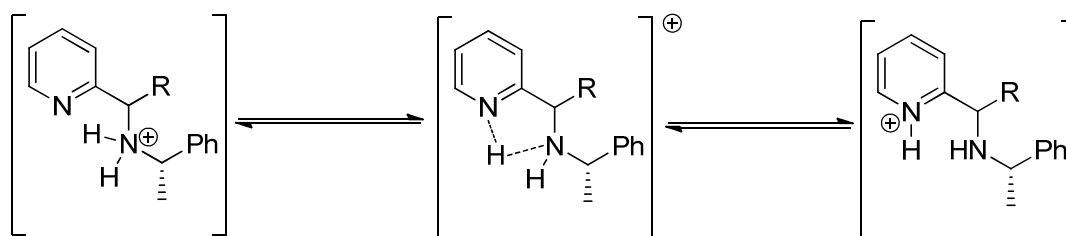


Schéma 18: Equilibres en solution.

Un travail de mise au point a été réalisé afin de déterminer quelles étaient les conditions optimales, en terme de solvant et de source d'acide de Brönsted. Les meilleures sélectivités ont été obtenues avec l'utilisation d'un acide fort (TfOH), dans le dichlorométhane. 10 mol % de ligand pma et 10 mol % d'acide de Brönsted (**Schéma 19**) représentent un bon compromis catalytique.

³⁷ Marque, S.; Razafimahaleo, V.; Dinut, A.; Grach, G.; Prim, D.; Moreau, X.; Gil, R. *New J. Chem.* **2013**, 37, 2683-2690.

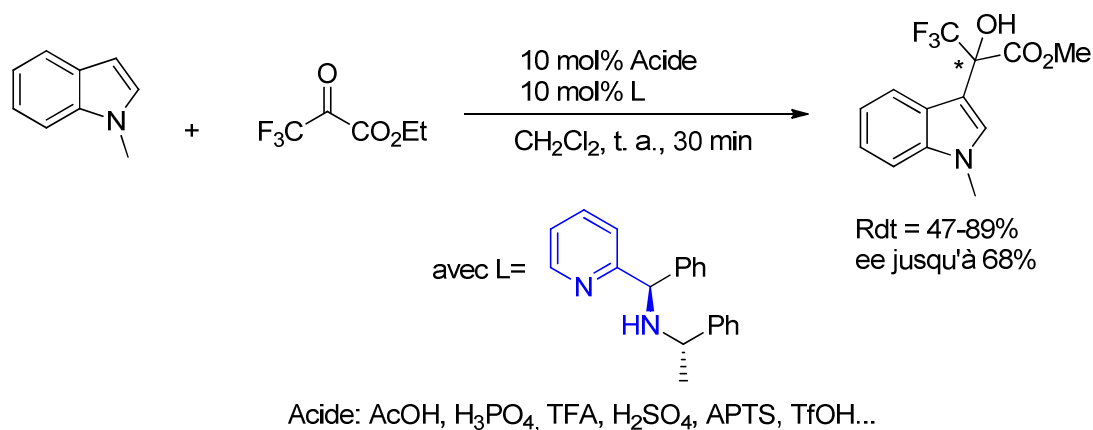


Schéma 19: Friedel-Craft par catalyse H⁺.

Cette étude a également démontré que le transfert de l'information chirale lors de cette réaction dépendait fortement du groupement installé sur la position *pseudo*-benzylique, et de la géométrie associée du motif *N,N* vicinal des deux formes protonées.

I-3-Bilan relation structure-transfert de chiralité.

Les transformations non racémiques reposent sur la chiralité portée par le ligand et le transfert de l'information chirale depuis le ligand jusqu'au substrat via le centre métallique ou un proton.

Un premier bilan de relation structure-activité peut être dressé à partir des premières constatations issues des résultats de la littérature. Parmi les points intéressants figurent l'origine du transfert de chiralité qui semble être attribuée pour partie aux substituants R₁, R₂ ou conjointement aux deux (**Figure 5**). La substitution par un groupement R₁ différent de H apparaît également comme importante.

Les mêmes tendances peuvent être observées sur plusieurs réactions métallo- ou organo-catalysées. On peut noter également que la coordination du métal au ligand provoque la tétraédralisation de l'atome d'azote du bras pendant, générant un centre stéréogène additionnel.

Cette complexation s'effectue de manière diastéréosélective^{26b} pour minimiser les interactions entre les substituants installés en position *pseudo*-benzylique et portés par l'azote du bras pendante (R_1 et R_2).

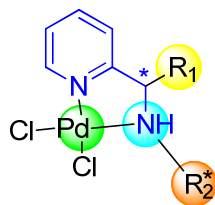


Figure 5: Quatre stéréodescripteurs du complexe.

Une série d'éléments complémentaires peut être dégagée de l'analyse structurale à l'état solide. En effet, plusieurs complexes ont pu être cristallisés. Les analyses de huit complexes par diffraction RX ont permis d'identifier des caractéristiques structurales communes.

Un quatrième élément de chiralité est également à prendre en compte. La non planéarité du palladacycle qui conduit à deux conformations δ et λ . Ceci a été mis en évidence par les longueurs de liaison Pd-N et par l'angle de torsion N-Pd-N non nul, lors d'analyses par diffraction aux rayons X (**Figure 6**)³⁴.

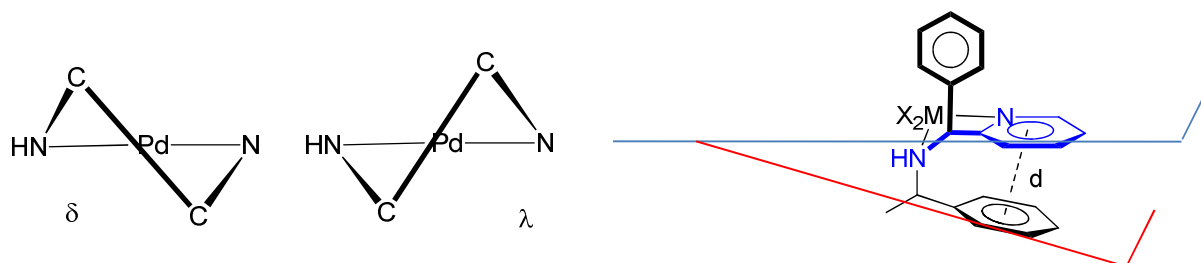


Figure 6: Géométrie et conformation des complexes de palladium comprenant des ligands pma substitués.

La topologie des complexes pma-Pd est peu dépendante de la nature des substituants. Les éléments clés sont les substituants perpendiculaires au plan du cycle pyridine, représenté en bleu (**Figure 6**) qui dégage une face du métallacycle. La présence d'un groupe aromatique sur le bras pendante donne une forme tridimensionnelle au complexe. Les meilleurs résultats et

sélectivités ont été obtenus avec des complexes présentant une distance d variant entre 3,6 et 3,8 Å et un angle interplanaire compris entre 20 et 30°.

Une distance plus petite ainsi qu'un angle interplanaire plus petit semble contribuer à un transfert de chiralité plus efficace. Ces éléments sont issus d'une analyse à l'état solide et restent à confirmer ou infirmer par des analyses en solution.

I-4-Problématique

Les travaux antérieurs du laboratoire ont mis en exergue une voie de synthèse rapide et efficace menant à des ligands à plateforme pma. Ces ligands ont d'ores et déjà montré leur efficacité dans des réactions de création de liaison C-C, tels des réactions de type Friedel-Craft énantiosélectives catalysées par un acide de Lewis ou un H^+ , des couplages pallado- (Suzuki-Miyaura atroposélectif), et cupro-catalysés (couplage oxydant).

Les caractéristiques structurales des ligands pma, préalablement synthétisés, reposent sur l'introduction d'un bras aminé, en position 2 du noyau pyridinique. Ces ligands ont cependant montré des limites, les excès énantiomériques obtenus se sont révélés encourageants, mais perfectibles.

Nous avons ciblé l'évolution structurale de la plateforme pma. Cette évolution consiste en une fonctionnalisation additionnelle du motif pma. La fonctionnalisation de la position 6 de la pyridine est envisagée, elle permettra de moduler l'encombrement stérique, la flexibilité ou la rigidité (groupement R_1 et R_2 ou substituant rouge présenté sur la **Figure 7**) de la structure et le nombre de dents potentielles des ligands.

Une modification du bras pendant est également envisagée, telle que l'introduction d'un hétérocycle (oxazoline), ou encore d'une dent additionnelle conférant ainsi une source supplémentaire de modularité.

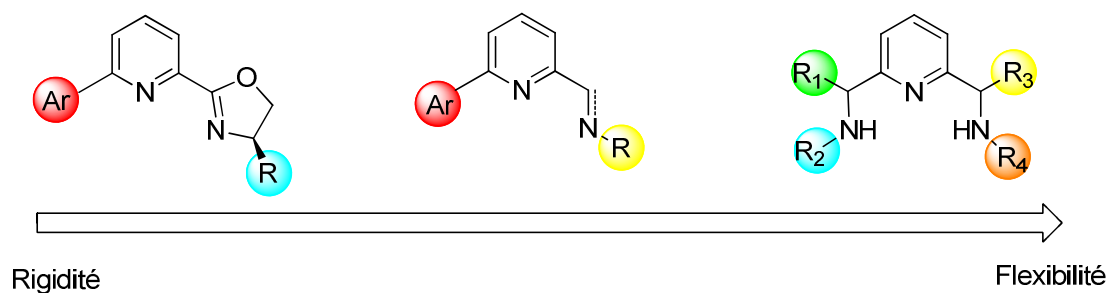


Figure 7: Evolution structurelle envisagée.

Le défi de mon travail est de trouver une voie de synthèse permettant de construire des ligands pyridylméthylamines 2,6-bisfonctionnalisés et dissymétriques, "à la carte". Cette modularité pourrait permettre d'appliquer ces nouveaux ligands à un panel de réactions catalysées plus étendu.

Ces ligands seront ensuite évalués, dans des réactions modèles, comme la formation de liaisons C-C atroposélectives. Nous envisageons également d'appliquer nos systèmes catalytiques à la synthèse d'édifices hélicéniques. En parallèle, nous entamerons une étude cartographique de cette famille de ligands en solution qui vise à compléter les premiers éléments de relation structure-activité obtenus à l'état solide.

II-Résultats et discussion.

II-1-Intermédiaires clés carboxaldéhydes et carbonitriles.

La première partie de mon travail consiste en la diversification de la plateforme pma déjà existante (**Figure 8**). Les précurseurs envisagés sont des pyridines, quinoléines ou des 8-hydroxyquinoléines substituées par un groupe carboxaldéhyde/carbonitrile. La synthèse de ces édifices peut être obtenue en une étape: par condensation donnant accès aux imines, par condensation-réduction donnant accès aux motifs méthylamines, ou par construction d'oxazolines.

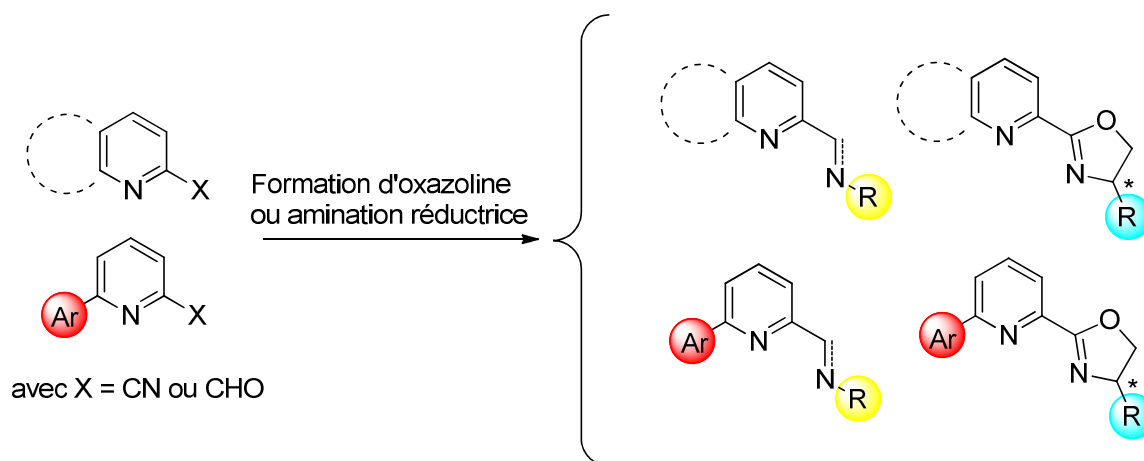


Figure 8: Plateformes envisagées.

Certains précurseurs utilisés sont commerciaux, et présentés ci-dessous (**Figure 9**) et permettent un accès aisé aux structures envisagées.

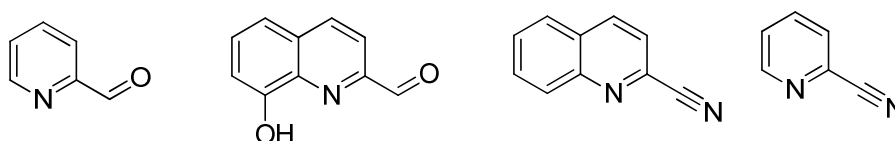


Figure 9: Précurseurs commerciaux utilisés.

II-2-Vers la 2,6-bisfonctionnalisation de la pyridine.

Pour accéder à des ligands pyridines 2,6-bisfonctionnalisés, l'utilisation d'autres précurseurs est obligatoire. Nous prévoyons une voie de synthèse en deux étapes pour construire ces édifices 2,6-bis-fonctionnalisés. La plateforme commune menant à nos cibles est le 6-bromopyridine-2-carboxaldéhyde ou 2-carbonitrile. La présence de l'atome de brome est indispensable. Ce dernier permettra l'installation d'un groupe aromatique par réaction de couplage. La deuxième étape permet l'introduction de la copule chirale, par condensation, ou formation d'oxazoline (**Schéma 20**).

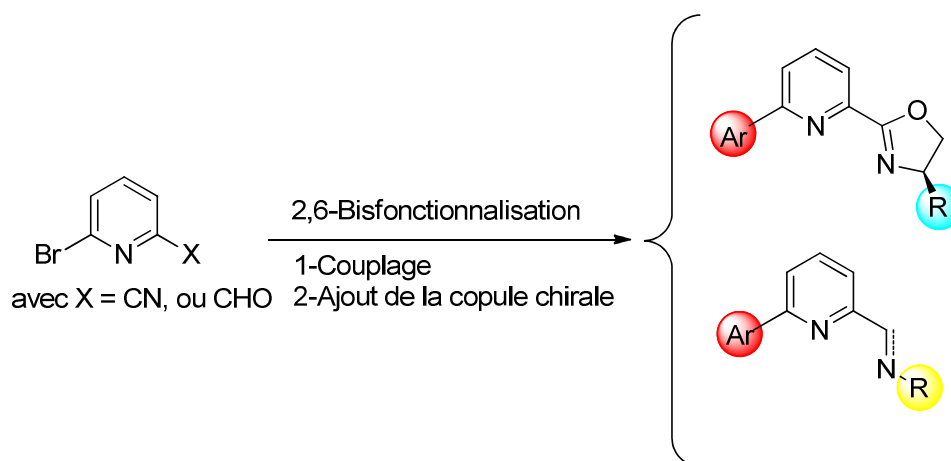


Schéma 20: Plateforme pyridinique 2,6-bisfonctionnalisée envisagée.

II-2-1-Introduction d'un groupement aryle/hétéroaryle via réaction de couplage.

Nous nous sommes engagés dans la synthèse de 6-arylpyridine-2-carboxaldéhydes et 2-carbonitriles. Certains composés de cette famille ont d'ores et déjà été décrits dans la littérature, avec de bons rendements.³⁸ D'autres composés, présentant un motif 6-arylpyridylmethylamine, en combinaison avec du ruthénium³⁹ ou de l'osmium⁴⁰, se sont révélés particulièrement efficaces pour promouvoir le transfert d'hydruure, en terme de conversion, de charge catalytique, de temps de réaction courts, et de sélectivités.

Nous nous proposons d'apporter plus de diversités sur cette famille de ligands, avec la possibilité de moduler les groupements introduits en position 2 et position 6 de la pyridine. Afin d'obtenir les aryl ou hétéroaryl pyridines, de manière pratique, le couplage de Suzuki-Miyaura et le couplage de Stille sont envisagés, entre le 6-bromopyridine-2-carboxaldéhyde ou carbonitrile, et divers acides boroniques arylés ou dérivés stanylés commerciaux (**Schéma 21**).

³⁸ Faler, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5621-5623.

³⁹ (a) Baratta, W.; Chelucci, G.; Gladiali, S.; Siega, K.; Toniutti, M.; Zanette, M.; Zangrando, E.; Rigo, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6214-6219. (b) Baratta, W.; Ballico, M.; Del Zotto, A.; Herdtweck, E.; Magnolia, S.; Peloso, R.; Siega, K.; Toniutti, M.; Zangrando, E.; Rigo, P. *Organometallics* **2009**, 28, 4421-4430. (c) Baratta, W.; Rigo, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 4041-4053. (d) Baratta, W.; Bosco, M.; Chelucci, G.; Del Zotto, A.; Siega, K.; Toniutti, M.; Zangrando, E.; Rigo, P. *Organometallics* **2006**, 25, 4611-4620.

⁴⁰ (a) Baratta, W.; Ballico, M.; Chelucci, G.; Siega, K.; Rigo, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4362-4365. (b) Baratta, W.; Benedetti, F.; Del Zotto, A.; Fanfoni, L.; Felluga, F.; Magnolia, S.; Putigano, E.; Rigo, P. *Organometallics* **2010**, 29, 3563-3570.

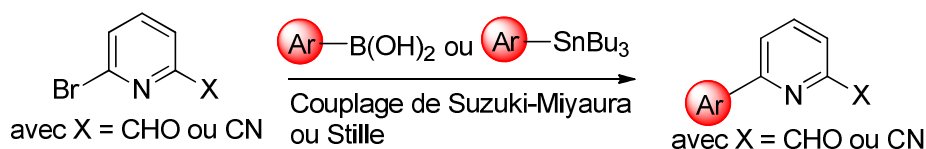
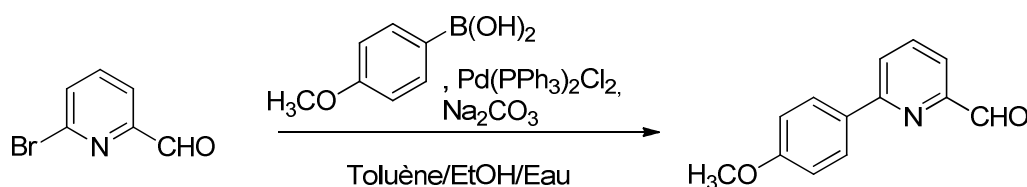


Schéma 21: Etape de couplage permettant la fonctionnalisation de la pyridine en position 6.

II-2-1-1-Couplage de Suzuki-Miyaura traditionnel et couplage de Suzuki-Miyaura assisté par micro-onde.

Les réactions de chimie organique assistées par micro-ondes, connaissent un essor grandissant, depuis la dernière décennie, utilisée comme outil performant et polyvalent par les chimistes organiciens⁴¹. Les bénéfices à tirer de l'utilisation du micro-ondes sont multiples, un gain en terme de rendement de réaction, de réduction du temps de réaction et de diminution de produits secondaires générés potentiellement lors des réactions de couplage croisés sous des méthodes de chauffage traditionnelles.

Afin de déterminer les conditions optimales pour réaliser ce couplage, nous avons effectué la même réaction, par chauffage thermique traditionnel, et par activation micro-ondes.



Entrée	Conditions	Rendement
1	100°C, 16h	74%
2	micro-ondes (100°C), 1h	Quantitatif

Tableau 1: Comparatif entre chauffage traditionnel et micro-ondes sur la réaction de Suzuki-Miyaura.

La combinaison catalyseur/base/solvant choisie est la suivante, $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Na_2CO_3 et toluène/éthanol/eau (2/1/1). L'utilisation de ce système catalytique a démontré son efficacité,

⁴¹ Kappe, C. O.; Stadler, A.; Dalinger, D. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*; Second Edition ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2012**.

puisque le produit de couplage a été obtenu avec un rendement de 74%, dans des conditions classiques, et quantitatif, sous activation micro-ondes (**Tableau 1**). De plus, le temps de réaction est réduit à une heure, lorsque la réaction est effectuée sous irradiation micro-ondes.

Au vu de cette constatation, les couplages suivants ont été effectués sous irradiation micro-ondes, plutôt que par chauffage conventionnel.

II-2-1-2-Installation de motifs aryles, thiophényles, et furanyles en position 6 de la pyridine.

L'irradiation micro-ondes à 100°C s'est révélée efficace pour préparer les 6-arylpypyridines-2-carboxaldéhydes **A1** et **A2**. De manière analogue, ces conditions ont été appliquées à la préparation des carbonitriles correspondant **A3-7**, avec des rendements plus que satisfaisants, de 79% à quantitatif (**Schéma 22**).

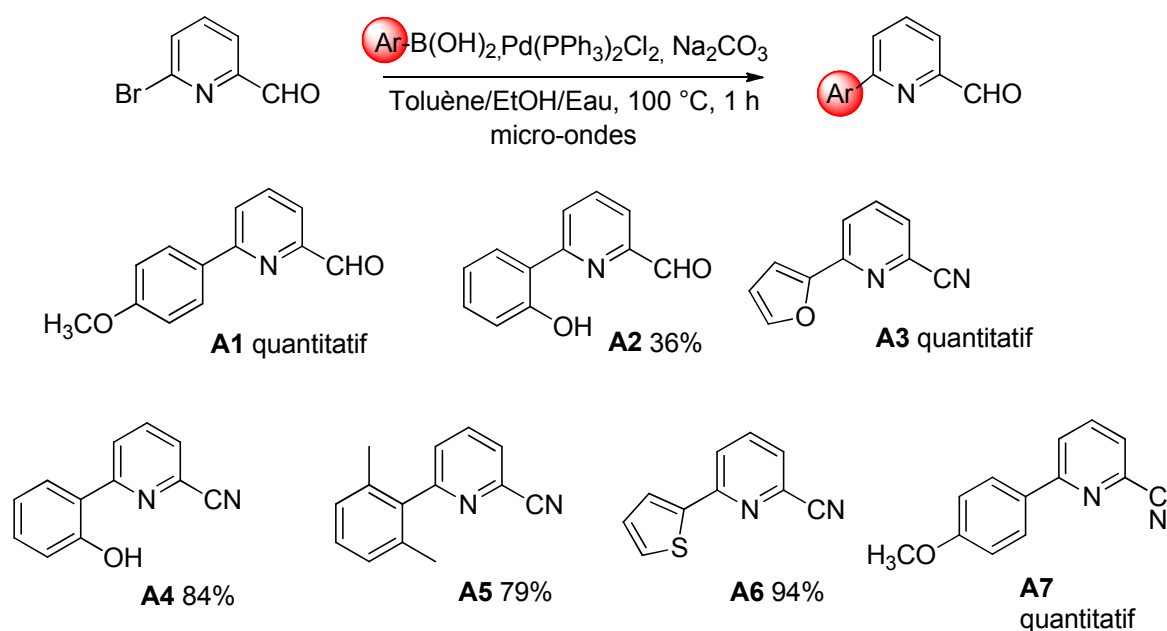


Schéma 22: Synthèse de 6-aryl-2-carboxaldéhyde/carbonitrile pyridines.

L'introduction d'un groupement paraméthoxyphényle a été réalisée avec succès, quel que soit le réactif de départ. L'introduction d'hétérocycles, tels que thiophène ou furane s'est effectué avec la même efficacité. L'installation de divers groupements aryles plus ou moins substitués est possible et permet d'obtenir les composés **A2**, **A4** et **A5**. Si les composés **A4** et **A5** ont été

obtenus avec de bons rendements, le composé **A2** a été isolé avec un rendement modeste de 36%. Il est à noter que la majorité de ces précurseurs sont décrits dans la littérature⁴², à l'exception du composé **A5**. Cette méthode se montre donc générale pour la construction des motifs ciblés.

II-2-1-3-Construction d'un motif 2,2'-bipyridine substituée.

Nous avons ensuite procédé à la construction des analogues 2,2'-bipyridine **A8** et **A9**. Les 2,2'-bipyridines représentent une famille polyvalente, appliqués dans divers domaines tels que l'analyse, la photo-, supra-, nano-chimie, la chimie macromoléculaire ou la catalyse⁴³.

Des réactions de type Suzuki-Miyaura ou Stille ont été développées dans le but de construire aisément le motif 2,2'-bipyridine. Bien que de nombreux efforts aient été effectués pour surmonter la formation de produits secondaires majoritaires tels que des protodéborylations, dimérisations ou encore des étapes de transmétaillations trop lentes, la préparation de 2,2'-bipyridines dissymétriques par réaction de Suzuki-Miyaura est souvent considérée comme difficile. Pour contourner ces difficultés, l'association de ligands tels que des phosphines, à des partenaires de couplage borés plus élaborés que les acides boroniques, s'est montrée efficace. Les couplages de Stille ont également été appliqués dans le cas de bipyridines symétriques⁴⁴, de furyl-pyridines ou thiophényle-pyridines⁴⁵ mais se sont révélés moins efficaces dans le cas des bipyridines dissymétriques. Dans ce contexte, la synthèse assistée par micro-ondes pourrait permettre de réduire sensiblement la formation de ces produits secondaires.

II-2-1-3-1-Optimisation des conditions visant l'obtention de 2,2'-bipyridines substituées.

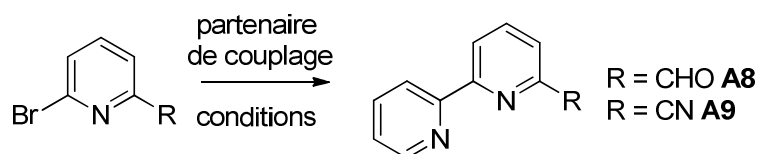
Nous avons d'abord commencé par étudier les réactions de couplage de Suzuki-Miyaura et de Stille, afin de trouver le bon compromis en termes de système catalytique, solvant et température, pour construire les édifices bipyridiniques (**Tableau 2**).

⁴² (a) Davies, C. J.; Gregory, A.; Griffith, P.; Perkins, T.; Singh, K., Solan G. A. *Tetrahedron* **2008**, *60*, 9857-9864. (b) Takashi, I.; Akio, O.; Yoshikuni, I.; Hiroshi, I. *Heterocycles* **1990**, *31*, #5, 783-786. (c) Takeda Chemical Industries, Ltd. Patent: EP1424336A1, **2004**.

⁴³ (a) Kaes, C.; Katz, A.; Hosseini, W. *Chem Rev.* **2000**, *100*, 3553-3590. (b) Newkome, G. R.; Patri, A. K.; Holder, E.; Schubert, U. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 235-254. (c) Chelucci, G.; Thummel, R. P. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3129-3170. (d) Hapke, M.; Brandt, L.; Lützen, A. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2782-2797.

⁴⁴ Verniest, G.; Wang, X.; De Kimpe, N.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 424-433.

⁴⁵ Yabe, Y.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8654-8660.



Entrée	Partenaire de couplage	Système catalytique (%) Base (eq)	Solvant	Température / temps	Produit (rendement %)
1		PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5), CuI (10)	Dioxane	120°/ 60min	/
2		PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5), CuI (10)	Dioxane	180°/ 10min	A8 (18)
3		PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5), CuI (10)	Dioxane	180°/15min	A8 (72)
4		PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5), CuI (10)	Dioxane	180°/30min	A8 (30)
5		PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5), CuI (10)	Dioxane	180°/15min	A9 (79)
6		PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10), K ₂ CO ₃ (3)	Dioxane/H ₂ O 1/0,1	150°/15min	A8 (57)
7		PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10), K ₂ CO ₃ (3)	Dioxane/H ₂ O 1/0,1	180°/15min	A8 (51)
8		PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10), K ₂ CO ₃ (3)	Dioxane/H ₂ O 1/0,1	180°/10min	A8 (48)
9		PdCl ₂ dppf (10), K ₂ CO ₃ (3)	Dioxane/H ₂ O 1/0,1	180°/10min	A8 (-)

Tableau 2: Conditions testées pour le couplage de Suzuki-Miyaura et de Stille menant à la formation de 2,2' bipyridines.

Le temps et la température sont des facteurs cruciaux, pour les deux réactions. Dans le cadre du couplage de Stille, à 120°C, pendant 60 minutes (entrée 1), l'utilisation de 5% de Pd(PPh₃)₂Cl₂ en combinaison avec 10% de CuI, ne donne pas le produit de couplage escompté, malgré la consommation complète des réactifs.

Cependant, un temps de réaction plus court, à une température plus élevée (entrée 2), permet d'isoler la bipyridine **A8** avec un rendement modeste de 18%. D'autres solvants ont été utilisés, comme le THF et la NMP mais ces derniers se sont révélés beaucoup moins efficaces que le dioxane. Par analogie, l'association de Pd(PPh₃)₂Cl₂ et CuI semble être une bonne combinaison par rapport à d'autres systèmes catalytiques pour l'obtention de conversions optimales.

L'utilisation de sels de cuivre (I) comme additifs dans la réaction de Stille a déjà été rapportée dans la littérature. Ces sels de cuivre sont décrits comme favorisant une transmétallation préalable Sn/Cu. La liaison C-Cu étant plus réactive que la liaison C-Sn cette espèce résultante est susceptible d'effectuer une transmétallation plus rapide avec le palladium⁴⁶.

Le meilleur résultat est obtenu à 180°C, pendant 15 minutes (entrée 3). Un temps de réaction prolongé (entrée 4) provoque curieusement une diminution du rendement isolé. Bien que les rendements restent modestes, ces conditions permettent d'avoir un bon compromis entre efficacité et purification relativement facile, au vu des faibles quantités de produits secondaires formés. De plus, dans ces mêmes conditions, la bipyridine **A9** a été obtenue avec un rendement satisfaisant de 79%.

D'autres tentatives, visant à augmenter le rendement de la réaction, ont été effectuées, via le couplage de Suzuki-Miyaura. Le dérivé boronique utilisé est alors le *N*-phenyldiéthanolamino-2-boronate, plus stable que l'acide 2-pyridineboronique. Ici encore des temps de réaction courts associés à des températures élevées ont prouvé leur efficacité, et permettent d'avoir accès à la bipyridine **A8**, avec un rendement de 57%, sous activation micro-ondes (entrée 6). Il semblerait que l'usage de K₂CO₃ comme base, d'un mélange dioxane/eau en guise de solvant, à température de 150°C pendant 15 minutes, soit le meilleur compromis obtenu, comparé à des réactions conduites plus haute en température (entrée 7 et 8), ou utilisant d'autres systèmes catalytiques (entrée 9).

⁴⁶ (a) Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905-5911. (b) Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5359-5364.

Les réactions de couplage ont été effectuées à l'échelle de 90 mg de réactif bromopyridine. Ces réactions sont dépendantes de la quantité de réactif introduite. Ceci constitue une limitation de la méthode car lors d'essais de "*scale-up*", nous avons observé une chute des rendements et une présence accrue de produits secondaires rendant les purifications plus délicates. Les bipyridines **A8** et **A9** sont également décrites dans la littérature⁴⁷. Les résultats obtenus confirment l'option de la réaction de Stille pour la construction de motifs bipyridines.

II-2-2-Introduction de la chiralité.

L'étape suivante consiste à introduire des éléments de chiralité à partir des fonctions carboxaldéhydes et carbonitriles.

II-2-2-1-Copule chirale aminée.

Une exemplification structurale a pu être obtenue par condensation d'une amine chirale ou d'un amino-alcool énantiopur et/ou par amination réductrice, sur une plateforme pyridine ou quinoléine (**Schéma 23**).

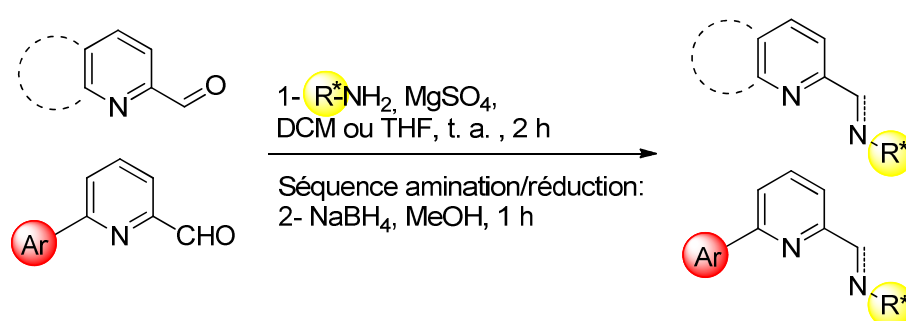


Schéma 23: Condensation / Amination Réduction sur pyridines et quinoléines substituées.

A l'aide d'un choix judicieux de combinaisons de substrats nous avons envisagé la préparation de ligands tri- et tetra-dentes, *N,N,O* ou *N,N,O,O*.

De manière générale, les rendements sont satisfaisants. Ils restent cependant plus modestes lorsque le nombre d'hétéroatomes sur la structure est élevé (composé **A14**). Ceci s'explique par des difficultés croissantes rencontrées lors des purifications sur gel de silice (**Figure 10**). Les ligands **A10-15** sont issus des précurseurs commerciaux (**Figure 9**).

⁴⁷ (a) Heirtzler, F. R.; Neuburger, M.; Zehnder, M.; Constable, E. *Liebigs Ann.* **1997**, 2, 297-301. (b) Liao, L.; Kong, X.; Duan, X. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 777-782.

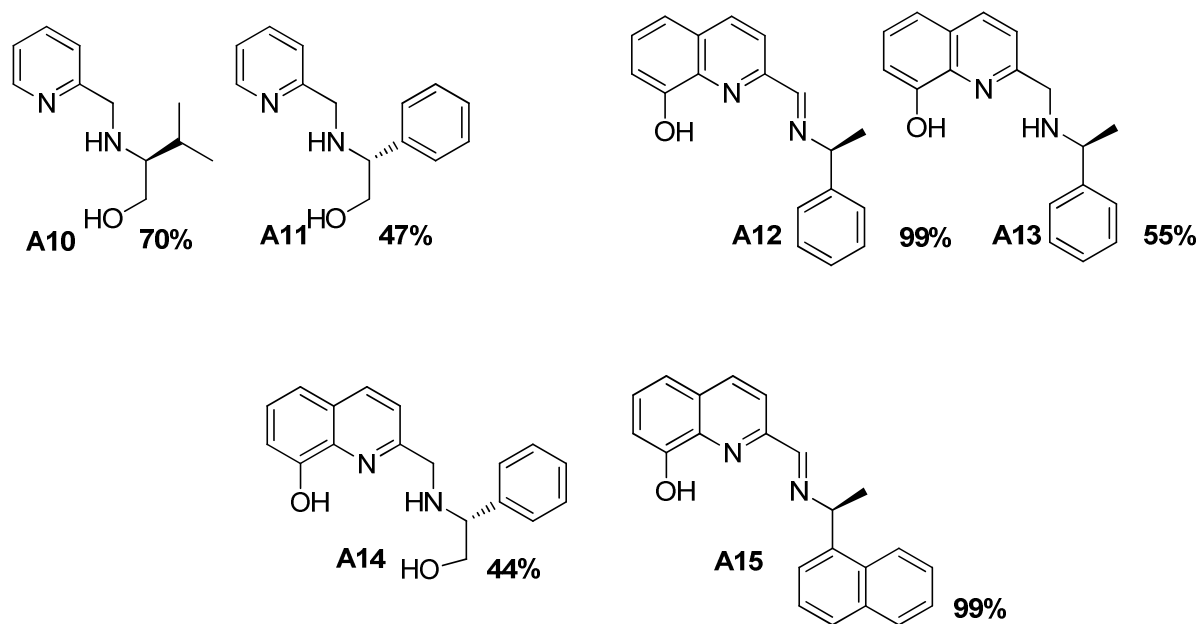
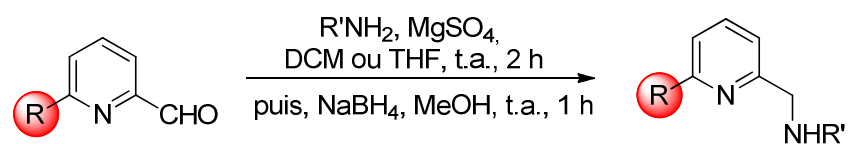


Figure 10: Exemplification de structures pma.

Ainsi les amino-alcools **A10**, **A11**, **A14** sont obtenus en une étape après condensation de valinol et phenylglycinol puis réduction par NaBH_4 . Les imines **A12** et **A15** sont obtenus quasi quantitativement. **A13** est issu de la réduction de **A12**.

Nous avons vu précédemment que l'introduction d'un groupement aryle/hétéroaryle est possible en position 6 de la pyridine. Les pyridines fonctionnalisées sont utilisées à leur tour comme précurseurs de nouveaux ligands.

Les carboxaldéhydes **A1**, **A2** et **A8** ont réagi avec l' α -méthylbenzylamine, l' α -méthylnaphtylamine, le carboxaldéhyde **A8** a également réagi avec le (*R*)-phénylglycinol et le (*R*)-valinol, permettant d'obtenir les imines / oxazolidines intermédiaires qui sont ensuite réduites in situ par NaBH_4 dans le méthanol, donnant les pyridylméthylamines inédites **A16-22** avec de bons rendements (**Tableau 3**).



Entrée	R	R'	Rendement
1			A16 Quantitatif
2			A17 88%
3			A18 60%
4			A19 95%
5			A20 67%
6			A21 53%
7			A22 70%

Tableau 3: Obtention de ligands pyridines 2,6-bisfonctionnalisés à motif pma.

Nous avons désormais accès à plusieurs types de ligands, bi-, tri- et tétra-dentes, présentant plusieurs modes de coordination tels que *N,N*; *N,N,O*; *N,N,N*; *N,N,N,O*. Ces ligands inédits se différencient des motifs pma plus classiques par la présence d'un groupe aromatique rigide en position 6 et d'un groupe plus flexible installé sur le bras pendant méthylamine.

II-2-2-2-Copule chirale à base oxazoline.

Le choix de l'oxazoline en terme de copule chirale n'est pas anodin. En effet, nous associons le motif pyridine-oxazoline à une pma comportant un bras pendant cyclique. De plus, les oxazolines sont formées à partir d'amino-alcools, ceux-ci sont très largement accessibles, et font partie intégrante du pool chiral.

Les composés contenant un motif oxazoline chirale bénéficient d'une popularité sans conteste. Leurs applications, et leur efficacité en terme d'énantiocontrôle, en catalyse asymétrique dans un grand nombre de réactions, en tant que ligands polyvalents, modulables, et accessibles ne sont plus à démontrer. Deux revues récentes relatent leurs applications⁴⁸.

Différentes procédures sont rapportées dans la littérature, pour synthétiser ces hétérocycles. Certains utilisent des précurseurs carboxaldéhydes⁴⁹, des dérivés d'acides carboxyliques⁵⁰ et de nitriles⁵¹. Beaucoup de ces méthodes impliquent des réactifs métalliques ou coûteux, des conditions opératoires dures, nécessitant des temps de réaction longs, et souvent des quantités non négligeables de solvants organiques. Ces éléments peuvent être considérés comme des inconvénients.

Afin de limiter ces désavantages, nous avons mis au point une méthode d'accès plus directe, combinant bons rendements, temps de réaction courts, sans solvants et sans métaux

⁴⁸ (a) McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 415. (b) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2505-2550.

⁴⁹ Takahashi, S.; Togo, H. *Synthesis* **2009**, 2329-2332.

⁵⁰ (a) Vorbrüggen, H.; Krolkiewicz, K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9353-9373. (b) Sharma, R.; Vadivel, S. K.; Duclos, R. I., Jr.; Makriyannis, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5780-5782.

⁵¹ (a) Meyers, A. I.; Knaus, G.; Kamata, K.; Ford, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 567-576. (b) Garcia, J. I.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; Villalba, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2270-2275. (c) Bolm, C.; Weickhardt, K.; Zehnder, M.; Ranff, T. *Chem. Ber.* **2006**, *124*, 1173-1180.

additionnels. L'oxazoline formée dans ces conditions ne subit aucune épimérisation⁵², par comparaison avec les pouvoirs rotatoires décrits dans la littérature (**Schéma 24**).

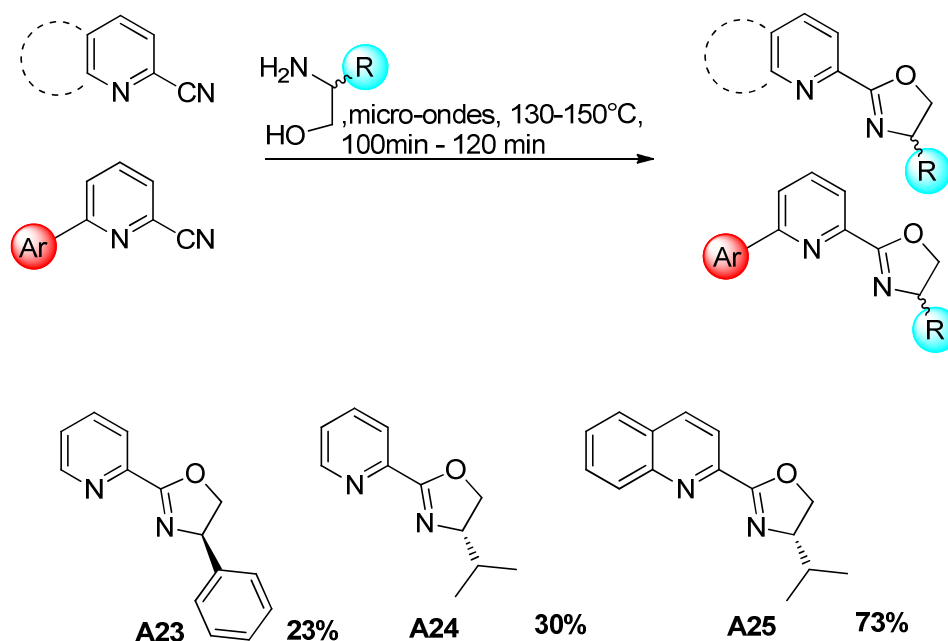


Schéma 24: Formation d'oxazoline.

Trois structures, issues de réactifs nitriles commerciaux (**Figure 9**), ont été obtenues à l'aide de ce procédé. Les données physico-chimiques de ces molécules sont en accord avec celles trouvées dans la littérature⁵³. Les amino-alcools utilisés sont le (*R*)-phénylglycinol, et le (*S*)-valinol. Les rendements restent modestes, mais seul 1,1 équivalent d'amino-alcool peut être utilisé. Dans certains cas l'amino-alcool a été ajouté au milieu réactionnel en léger excès (1,5 eq) pour aboutir à l'achèvement de la transformation.

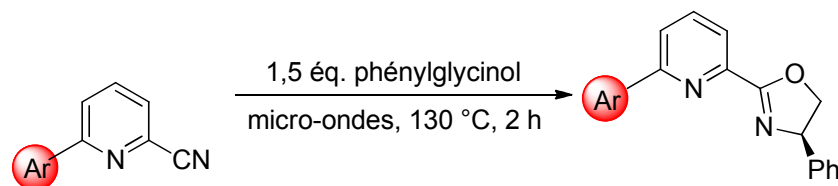
Les intermédiaires carbonitriles obtenus, après réaction de couplage, **A3-7** et **A9**, sont également testés pour la préparation d'oxazolines.

Le (*R*)-phénylglycinol est l'amino-alcool de choix utilisé pour ces transformations. Après 2h sous irradiation micro-ondes, et après ajustement des conditions, à 130°C avec 1,5 équivalent d'amino-alcool, les oxazolines **A26-30** ont été isolées avec des rendements satisfaisants si l'on

⁵² Hassani, R.; Requet, A.; Marque, S.; Gaucher, A.; Prim, D.; Kacem, Y.; Ben Hassine, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 1275-1279.

⁵³ (a) Debono, N.; Djakovitch, L.; Pinel, C. *Journal of Organometallic Chemistry* **2006**, 691, 741-747. (b) Bolm, C.; Weickhardt, K.; Zehnder, M.; Ranff, T. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1173-1180. (c) Chelucci, G.; Medici, S.; Saba, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, 10, 543-550.

prend en compte l'encombrement stérique de la molécule généré par la présence de groupes aromatiques ou hétérocycliques introduits en position 6 (**Tableau 4**).



Entrée	Ar	Rendement
1		A26 50%
2		A27 42%
3		A28 53%
4		A29 76%
5		A30 64%

Tableau 4: Obtention de ligands pyridines 2,6-bisfonctionnalisés présentant un motif pma à bras pendant cyclique.

Il est à noter que les rendements des réactions de formation des oxazolines semblent être dépendants du groupement introduit en position *ortho* sur le groupe aryle. En effet, la présence d'un groupe fonctionnel (-OH) dans **A4**, ou de groupe générant une contrainte stérique plus importante (diméthyl dans **A5**) conduit à des rendements plus faibles.

Dans cette partie, nous avons réussi à obtenir des ligands variés, bi- ou tri-dentes, de mode de coordination *N,N*; *N,N,O*; *N,N,S*; *N,N,N*. De manière intéressante, cette méthodologie tolère la présence d'hétérocycles donneurs et accepteurs. Les composés **A28**, **A29**, **A30** contenant un cycle thiophénique, furanique ou pyridinique sont obtenus avec des rendements confortables variant de 53 à 76%.

II-3-Vers une 2,6-bisfonctionnalisation étendue de la pyridine.

Les pyridines substituées par un groupe aromatique et un bras pendent méthylamine, cyclique ou acyclique, se caractérisent par un rapport flexibilité / rigidité modulable. La prochaine étape vise la modulation de la flexibilité / rigidité des deux substituants ancrés sur le coeur pyridinique. Cette partie du travail repose sur la mise au point d'une méthode d'introduction de deux bras flexibles non symétriques.

La stratégie de synthèse que nous avons envisagée consiste à introduire successivement les fragments méthylamines à partir du 2,6-bisméthanolpyridine. Plusieurs étapes clés sont nécessaires pour aboutir aux cibles. Le premier challenge synthétique de cette voie est la désymétrisation du réactif initial.

L'introduction du premier bras pourrait être effectuée par une séquence amination / réduction à partir de la fonction carboxaldéhyde. Le second bras nécessiterait la substitution nucléophile du groupement hydroxyle pour mener aux cibles (**Schéma 25**).

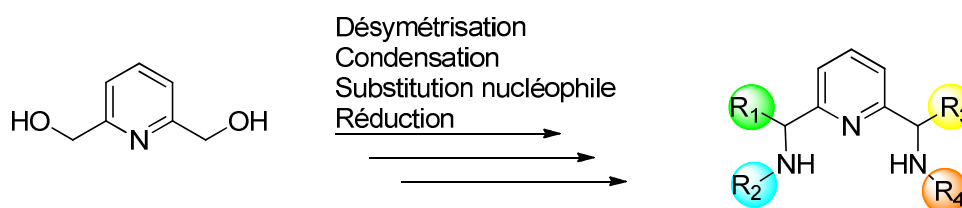


Schéma 25: Stratégie de synthèse envisagée menant à des pyridines bisméthylamines dissymétriques.

Nous ciblons des ligands tridentes, avec un cœur pyridine et deux bras pendants portant chacun un atome d'azote, avec la possibilité de moduler les différents groupements, R₁, R₂, R₃, R₄.

II-3-1-Mise au point d'un groupement partant adapté sur un modèle.

La substitution nucléophile du groupement hydroxyle par un nucléophile aminé a été envisagé en deux étapes, la formation d'un groupe nucléofuge, puis l'installation de la chaîne azotée. Si de rares exemples ont montré qu'il était possible de procéder à des *N*-alkylations catalytiques sur des fonctions alcools, en utilisant des complexes d'iridium⁵⁴ ou de ruthénium⁵⁵, ces

⁵⁴ (a) Chang, Y.-H.; Nakajima, Y.; Ozawa, F. *Organometallics* **2013**, 32, 2210-2215. (b) Chang, Y.-H.; Fu, C. F.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Chen, J.-T.; Liu, S.-T. *Dalton Trans.* **2009**, 861-867.

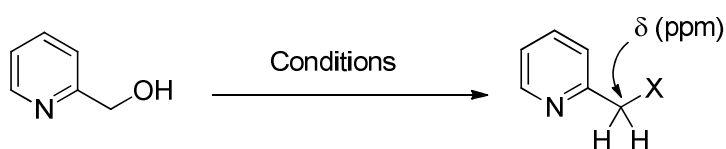
⁵⁵ Agrawal, S.; Lenormand, M.; Martin-Matute, B. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1456-1459.

méthodologies restent peu générales. Aussi nous avons opté pour la transformation de la fonction hydroxyle en groupe partant.

Afin de déterminer les meilleures conditions opératoires pour effectuer cette transformation, nous avons choisi de travailler d'abord sur un modèle. Le choix des groupements partants s'est orienté vers les dérivés halogénés, tosylés et mésylés.

I-3-1-1-Nucléofuge sur site primaire.

Le tableau suivant (**Tableau 5**) regroupe les essais qui ont été réalisés pour installer un nucléofuge halogéné, tosylé⁵⁶ et mésylé en position benzylique.



Entrée	Conditions	X	Rendement	δ (ppm)
1	Tol-SO ₂ Cl, KOH, CH ₂ Cl ₂ 0°C puis t.a.	Cl A31	Non isolé	4,66
2	Tol-SO ₂ Cl, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ (3mL/h), 0°C puis t.a.	OTs A32	8%	5,14
3	CH ₃ SO ₂ Cl, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ 0°C puis t.a.	OMs A33	19%	5,39
4	Pyr, PCl ₃ , Et ₂ O, reflux	Cl A31	48%	4,66
5	Pyr, PBr ₃ , Et ₂ O, reflux	Br	/	/

Tableau 5: Conditions d'installation d'un nucléofuge sur un site primaire.

Le dérivé tosylé est obtenu avec un faible rendement de 8% (entrée 2) qui peut être expliqué par l'instabilité du composé ciblé. L'introduction du chlorure de tosylé se fait par une addition lente, au pousse-seringue (débit 3mL/h). Si l'addition s'effectue plus rapidement, sans contrôle de la température le groupement tosylé est substitué *in situ* par l'atome de chlore (entrée 1). Le

⁵⁶ AstraZeneca AB, US2009/163586 A1, **2009**.

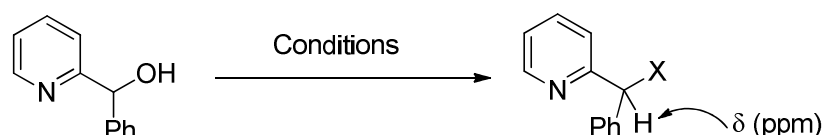
composé mésylé (entrée 2, 19%), semble plus stable, mais présente curieusement une solubilité moindre dans tous les solvants organiques usuels. La bromation générée par PBr₃, ne permet pas d'obtenir le dérivé bromé (entrée 4), en revanche le dérivé chloré est obtenu en présence de PCl₃ (entrée 3) et a été isolé avec un rendement de 48%.

Les dérivés chlorés et sulfoniques présentent des déplacements chimiques de protons *pseudo* benzyliques caractéristiques en RMN du proton, à 4,66 ppm et entre 5,10 et 5,40 ppm respectivement.

De manière générale, l'ensemble des dérivés présentent une stabilité faible, expliquant en partie, les résultats modestes obtenus. Dans ce contexte, les meilleurs résultats et compromis sont obtenus pour le dérivé chloré **A31**.

II-3-1-2-Nucléofuge sur site secondaire.

L'origine de l'instabilité ou de la réactivité exacerbée peut résulter de la substitution du site *pseudo* benzylique. Ainsi, nous avons tenté d'installer un nucléofuge en position benzylique secondaire. La formation du dérivé tosylé, mésylé et bromé a été tentée sur l'alcool benzhydrylique secondaire correspondant



Entrée	Conditions	X	Rendement	$\delta(\text{ppm})$
1	Tol-SO ₂ Cl, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ 0 °C puis t.a.	OTs A34	22%	6,19
2	CH ₃ SO ₂ Cl, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ 0 °C puis t.a.	OMs	/	/
3	Pyr, PBr ₃ , Et ₂ O, reflux	Br A35	54%	6,27

Tableau 6: Conditions permettant d'obtenir un bon nucléofuge sur un site secondaire.

De manière similaire les essais de tosylation, mésylation ou bromation ont été réalisés. Dans ce cas également, les tosyles et métyles se sont montrés moins stables et obtenus avec des rendements plus faibles que le dérivé bromé qui a été préparé avec un rendement de 54% (**Tableau 6**).

II-3-2-Désymétrisation.

Le travail s'est ensuite parallèlement orienté vers la mise au point de la réaction de désymétrisation du diol. Selon de récents rapports⁵⁷, cette désymétrisation est possible, par l'utilisation de MnO₂ activé dans le chloroforme donnant des rendements satisfaisants de 70%.

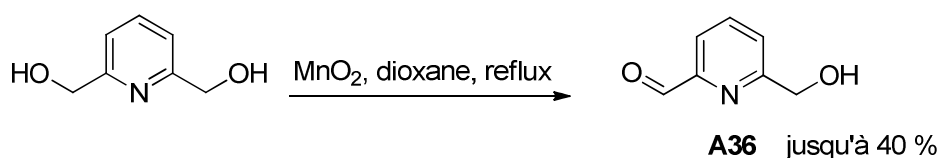
Dans les conditions décrites dans la littérature nous n'avons pas été en mesure de reproduire les résultats obtenus. Les rendements et sélectivités restaient modestes et aléatoires d'un essai à un autre. Nous avons donc tenté d'apporter des modifications à cette procédure.

Nous avons ainsi utilisé le dioxane plutôt que le chloroforme comme solvant. Le dioxane présente plusieurs avantages par comparaison avec le chloroforme, comme un meilleur pouvoir de solvation et une température d'ébullition plus élevée.

Notre approche est basée sur une oxydation de l'une des fonctions hydroxyméthyles du substrat. Le **Tableau 7** rassemble les résultats obtenus à l'aide de plusieurs oxydants différents dans des quantités différentes en présence ou non d'additifs.

Lors des réactions d'oxydation, plusieurs produits sont susceptibles d'être observés à l'issue du traitement dont le dicarboxaldéhyde **A37** issu d'une double oxydation et **A36**, notre cible.

⁵⁷ (a) Ziessel, R.; Nguyen, P.; Douce, L.; Cesario, M.; Estournes, C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2865-2868. (b) Artali, R.; Botta, M.; Cavallotti, C.; Giovenzana, G. B.; Palmisano, G.; Sisti, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2441-2447.



Entrée	Conditions			
1	3,6 eq MnO ₂	0	44	56
2	Dess-Martin (a)	23	46	31
3	Dess-Martin (b)	0	55	45
4	3,6 eq MnO ₂ 1 eq ZnCl ₂	0	48	52
5	1 eq MnO ₂ 0,5 eq ZnCl ₂	60	40	0
6	2 eq MnO ₂ 0,5 eq ZnCl ₂	50	43	7
7	2 eq MnO ₂ 1 eq ZnCl ₂	50	45	5
8	Dess-Martin 0,5 eq ZnCl ₂ (a)	0	38	62

Les expériences ont été effectuées sur une échelle de 0,39 mmol (53 mg) de 2,6-bisméthanolpyridine dans 1 mL de dioxane.
 (a)- 5 mL de dichlorométhane ont été utilisés à la place de 1 mL de dioxane. (b)- 50 mL de dichlorométhane utilisés.

Tableau 7: Conditions effectuées menant au 6-hydroxyméthyl, 2-carboxaldéhyde pyridine.

La mesure de la conversion ainsi que le ratio **A36/A37** peut être estimé par RMN. En effet les déplacements chimiques des protons *pseudo* benzyliques du diol ou de **A36** sont caractéristiques résonnant à 4,75 et 4,87 respectivement. De même, **A36** et **A37** peuvent être différenciés à partir du déplacement chimique du proton aldéhydique résonnant à 10,04 et 10,15 ppm respectivement.

L'utilisation de 3,6 eq de MnO_2 mène à la formation majoritaire du composé **A37** (entrée 1). D'autres conditions ont été testées, afin d'optimiser cette première étape de synthèse (**Tableau 7**), parmi elles, l'utilisation du périodinate de Dess-Martin. L'utilisation d'un équivalent d'iode hypervalent mène à la formation de **A36** et **A37**, malgré une conversion incomplète (entrée 2). L'augmentation de la dilution du milieu réactionnel, permet la consommation totale du réactif, mais génère une quantité non négligeable de **A37** et de produits secondaires (acétylations-entrée 3).

L'utilisation d'un additif comme ZnCl_2 avait pour objectif de contraindre une fonction hydroxyle et l'atome d'azote à former un métallocycle avec ZnCl_2 selon un mode de complexation $\text{Zn}(O,N)$. Cette complexation pourrait permettre une oxydation plus sélective de la fonction méthanol résiduelle.

En ajoutant 1 eq de ZnCl_2 , le ratio **A36** / **A37** est similaire (entrée 4). En réduisant le nombre d'équivalent de MnO_2 et de ZnCl_2 , **A37** est formé de manière résiduelle, montrant une certaine sélectivité pour le composé ciblé. Dans ce cas nous observons une baisse de la conversion du diol précurseur (entrée 5, 6, 7).

Si la sélectivité semble être améliorée, la persistance du diol initial rend l'étape de purification plus délicate, limitant le bénéfice de la sélectivité.

L'utilisation de MnO_2 sans additifs semble être le meilleur compromis, pour la désymétrisation permettant une étape de purification plus aisée et ainsi un accès plus raisonnable à la cible.

II-4-Limites de la stratégie de synthèse envisagée.

A partir du composé désymétrisé **A36**, nous avons tenté d'introduire des nucléophiles aminés. Nos premiers essais ont consisté à reproduire les tentatives d'installation de nucléofuges sur le substrat (**Schéma 26**).

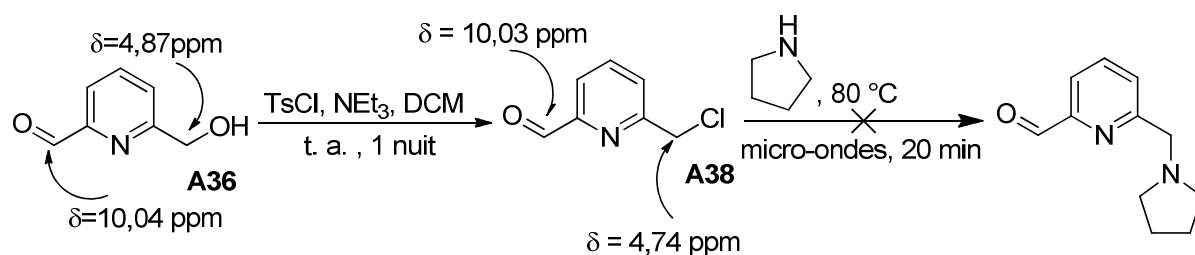


Schéma 26: Installation d'un nucléofuge sur le composé **A36**.

L'utilisation de PCl_3 n'a malheureusement pas permis d'isoler le dérivé chloré intermédiaire, donnant lieu à la formation de produits de dégradation multiples. A l'inverse l'utilisation de TsCl a conduit à la formation du dérivé chloré **A38**, qui a été identifié grâce au déplacement chimique en RMN ^1H des protons sur le centre *pseudo* benzylique et des fonctions carboxaldéhydes. La RMN s'est avérée être un outil précieux pour contrôler l'état d'avancement de la transformation de la fonction hydroxyle en dérivé chloré. Ce composé est instable et ne peut être purifié sans dégradation. Malheureusement, nos tentatives d'installer un nucléophile aminé (comme la pyrrolidine) se sont soldées par des échecs.

Une autre alternative consiste à transformer la fonction aldéhyde en imine (**Schéma 27**). Cette transformation s'effectue aisément en présence de benzylamine, MgSO_4 dans le THF. Après évaporation l'obtention de l'imine est confirmée par RMN, la présence de signaux caractéristiques à 4,78 ppm et 8,47 ppm confirmant l'installation du motif benzyle et la formation d'une imine.

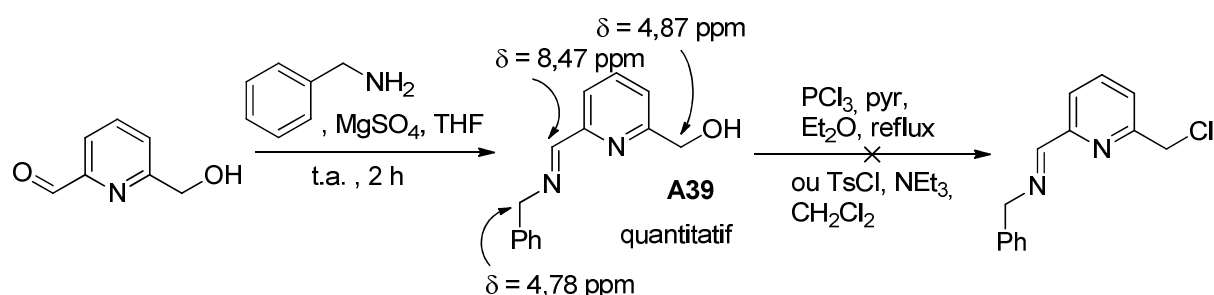


Schéma 27: Tentative d'introduction d'un nucléofuge.

Les essais de chloration par TsCl ou PCl_3 se sont révélées infructueuses quelque soient les conditions testées aboutissant principalement à des dégradations importantes.

Devant les résultats décevants de la voie de synthèse visant à introduire les fragments aminés par substitution nucléophile, cette voie a été abandonnée.

II-5-Synthèse d'amino-alcool pyridines.

Par contre, l'amino alcool **A40** a pu être obtenu par réduction de la fonction imine avec un rendement de 94% donnant accès à une famille de ligands dérivés. Dans ce contexte, plusieurs

ligands de cette famille ont été préparés dans des rendements variables en fonction des substituants de l'aniline ou de la benzylamine utilisées (**Schéma 28**).

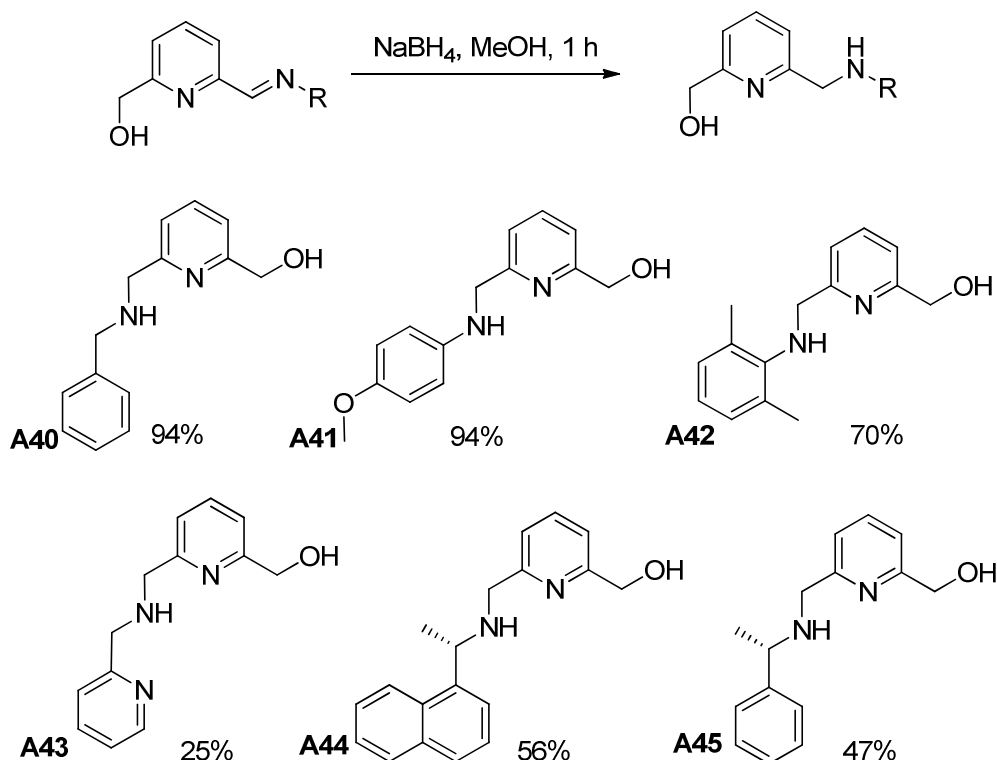


Schéma 28: Famille d'amino-alcool pyridine obtenue.

Les anilines substituées par des groupements donneurs utilisées en guise de précurseur, ont mené à de très bons rendements (**A41** et **A42**). Les benzylamines ont, quant à elles, donné des rendements variables mais permettent l'introduction de centres stéréogènes (**A44** et **A45**) et d'un motif pyridine supplémentaire (**A43**).

II-6-Autres alternatives.

II-6-1-Désymétrisation par monocondensation itérative.

L'approche visant à utiliser une étape clé de désymétrisation reste séduisante. Nous avons envisagé cette étape à partir de précurseurs biscarboxaldéhyde. Ce dernier peut être obtenu par oxydation conjointe des deux fonctions hydroxyméthyl. Une étape de monocondensation donnerait accès à une combinaison mono imine- mono carboxaldéhyde. La formation d'une

seconde imine suivie d'une réduction permettrait d'obtenir des cibles entièrement désymétrisées (**Schéma 29**).

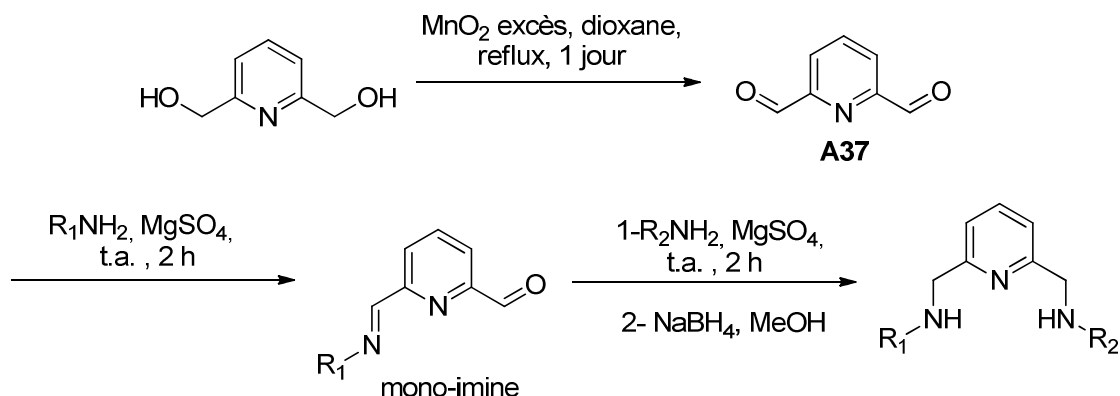


Schéma 29: Désymétrisation par monocondensation.

Dans ce cas également, il s'agit de mettre au point la réaction de mono-condensation donnant accès au motif mono-imine. Les paramètres pris en compte sont le nombre d'équivalent d'amine ajouté, et la dilution. Trois composés peuvent coexister à l'issue de la réaction, le réactif, le produit monocondensé **A46**, et le produit biscondensé **A47** (**Schéma 30**). Dans ce contexte, le suivi réactionnel ainsi que l'estimation des ratios entre les produits **A37**, **A46**, et **A47** peut être estimé par RMN.

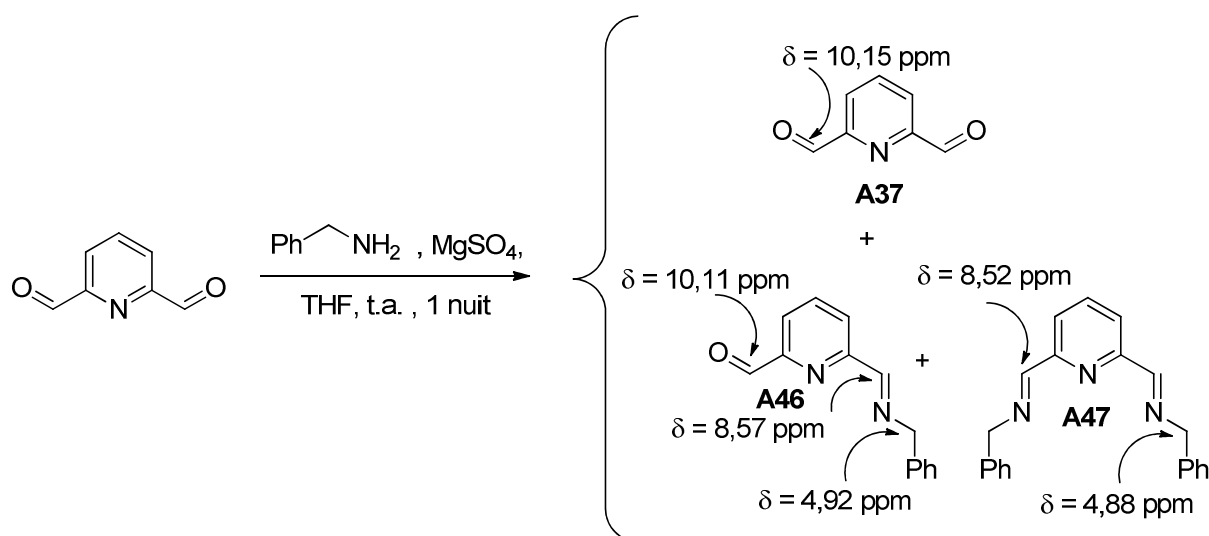


Schéma 30: Déplacements chimiques en RMN ^1H associés aux structures **A37**, **A46**, **A47**.

Chacun des groupements fonctionnels de ces trois produits exhibe des déplacements chimiques caractéristiques comme le montre le **Schéma 30**.

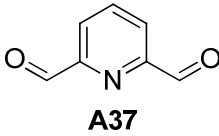
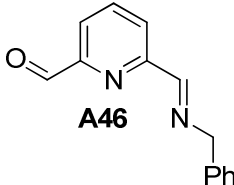
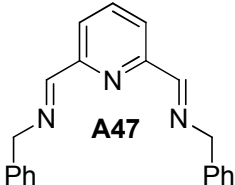
Entrée	Equivalent (eq)	Volume (mL)	 A37	 A46	 A47
1	1	1	42%	42%	16%
2	0,9	10	33%	50%	17%
3	0,5	1	68%	29%	3%
4	0,5	10	62%	27%	11%

Tableau 8: Mise au point pour l'obtention du produit monocondensé majoritaire.

Pour un même nombre d'équivalent le composé monocondensé **A46** se forme majoritairement, au détriment du bisfonctionnalisé **A47**, quelle que soit la dilution (entrée 1 et 2) (**Tableau 8**). Il reste néanmoins une proportion de dicarboxaldéhyde pyridine **A37** non négligeable. Lorsque le nombre d'équivalent d'amine est abaissé à 0,5 eq, la conversion est également abaissée dans des proportions quasi indépendantes de la dilution du milieu réactionnel (entrée 3 et 4).

Cette approche qui paraissait séduisante, s'est révélée plus délicate à mettre au point. La coexistence de plusieurs espèces à l'issue de ce processus peu sélectif ne permet pas d'envisager une suite pratique pour l'élaboration de nos cibles.

II-6-2-Désymétrisation par monocondensation séquentielle.

Une dernière alternative pour aboutir aux ligands ciblés a été envisagée. Celle-ci consiste en des monocondensations séquentielles basées sur le schéma suivant (**Schéma 31**). A partir du composé désymétrisé issu d'une première condensation, une séquence indirecte utilisant une

oxydation (**A39** ou **A48**), une deuxième condensation puis d'une réduction pourrait permettre l'obtention des cibles.

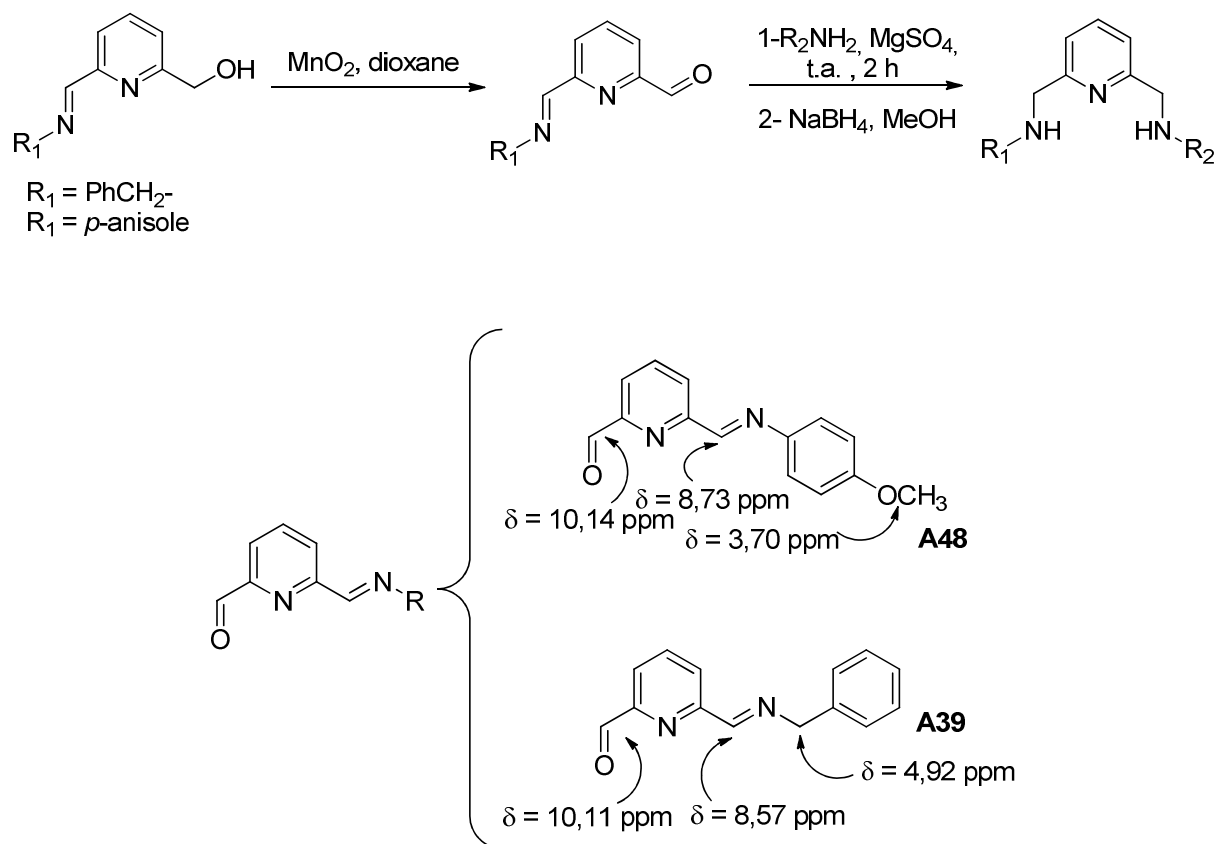


Schéma 31: Voie de synthèse de ligands à base pyridine 2,6-bisfonctionnalisés.

Les composés **A39** et **A48** ne peuvent être purifiés sans dégradation. Nous utilisons la RMN ^1H , permettant d'identifier les protons caractéristiques (aldéhydique, iminique, *pseudo* benzylique pour **A39**, et méthoxy pour **A48**) de ces structures.

Cette séquence qui enchaîne trois étapes reste ambitieuse et délicate car les imines intermédiaires ne peuvent être purifiées. Nous avons donc essayé d'obtenir dans la première étape des imines à priori plus stables et avons ciblés les structures **A49**, **A50** et **A51** (**Figure 11**) qui illustrent les différentes combinaisons potentielles de bras pendants.

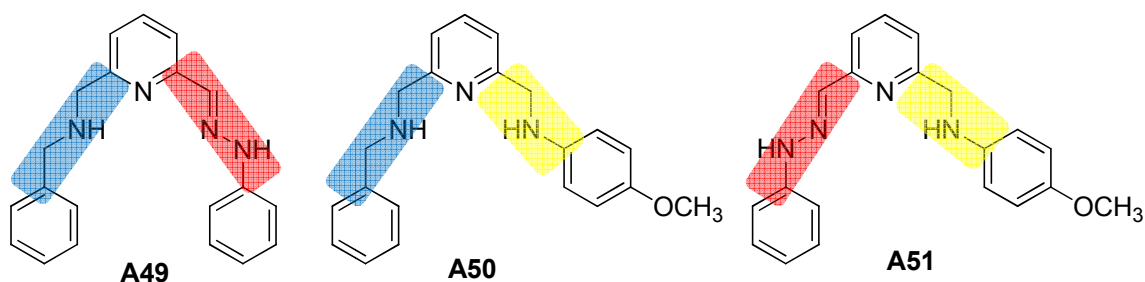


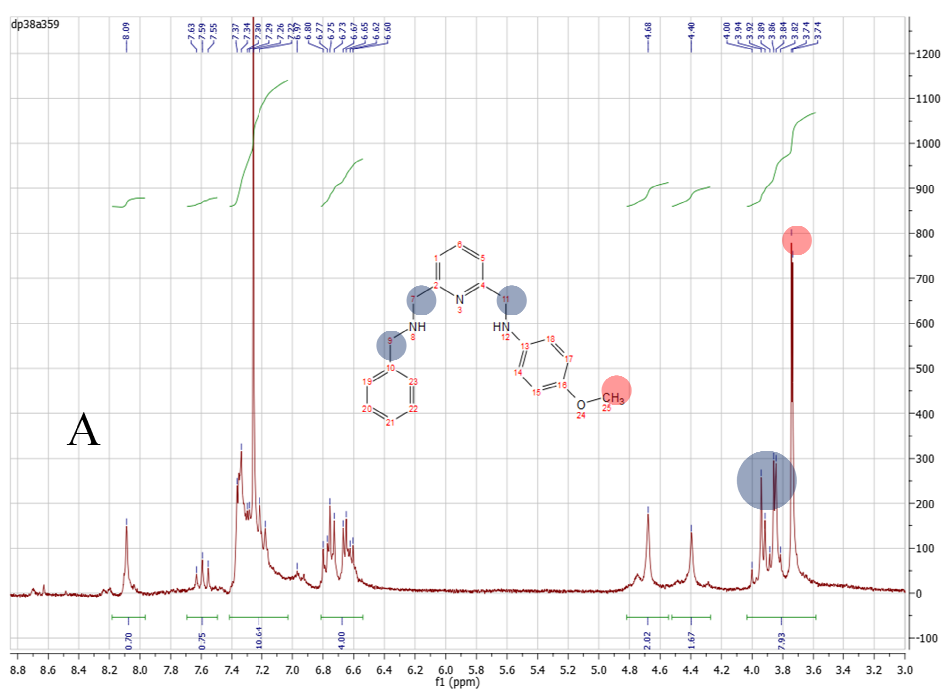
Figure 11: Structures des ligands envisagées.

Parmi les combinaisons figurent des méthylamines-hydrazones comme **A49** et **A51**, ou encore bisméthylamines **A50** (Figure 11).

II-6-3-Ligands et instabilité.

Afin de confirmer cette stratégie de synthèse, menant à des ligands 2,6-bisfonctionnalisés dissymétriques, nous avons utilisé des motifs aminés simples tels que la phénylméthylamine, la 4-méthoxyaniline, et la phénylhydrazine.

Ces molécules n'ont pu être isolées, et se sont montrées particulièrement instables, étant très sensibles à la silice. Néanmoins, certaines comme **A50** et **A51** ont pu être identifiées à l'aide des caractéristiques en RMN du proton et confirmées par l'analyse de masse.



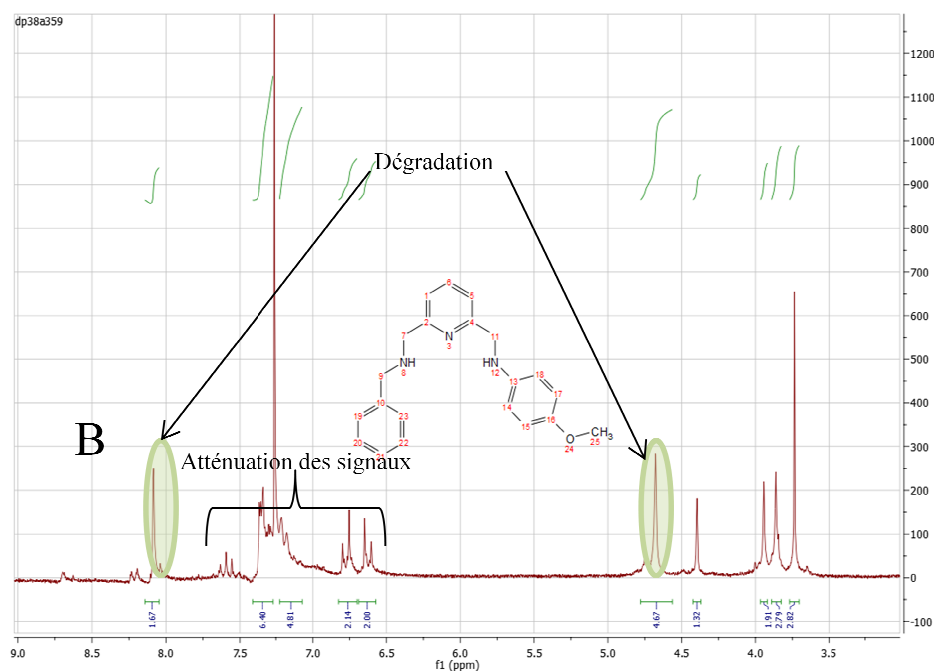


Figure 12: Spectres RMN du proton relatif au composé **A50** à $t = 0$, et après six heures.

La **Figure 12** montre l'évolution après quelques heures du spectre RMN du proton correspondant au composé **A50** (et confirmée par HRMS-ESI⁵⁸). Des signaux caractéristiques de la molécule sont observés comme le groupement méthoxy et les six protons *pseudo*-benzyliques. Un produit de dégradation est également présent à $\delta = 4,68$ et $8,10$ ppm. Après six heures, les signaux caractéristiques s'amenuisent, en faveur de ce dernier.

Des observations similaires ont pu être formulées pour la molécule **A51** qui a pu être identifiée en RMN du proton (Spectre brut réactionnel, **Figure 13**) dont la structure a été confirmée par HRMS-ESI⁵⁹. Le produit **A51** n'a pu être isolé après purification.

⁵⁸ m/z $[M+H]^+$ calculée pour $C_{21}H_{24}N_3O$: 334,1919; trouvée 334,1919.

⁵⁹ m/z $[M+H]^+$ calculée pour $C_{20}H_{21}N_4O$: 333,1715; trouvée 333,1714.

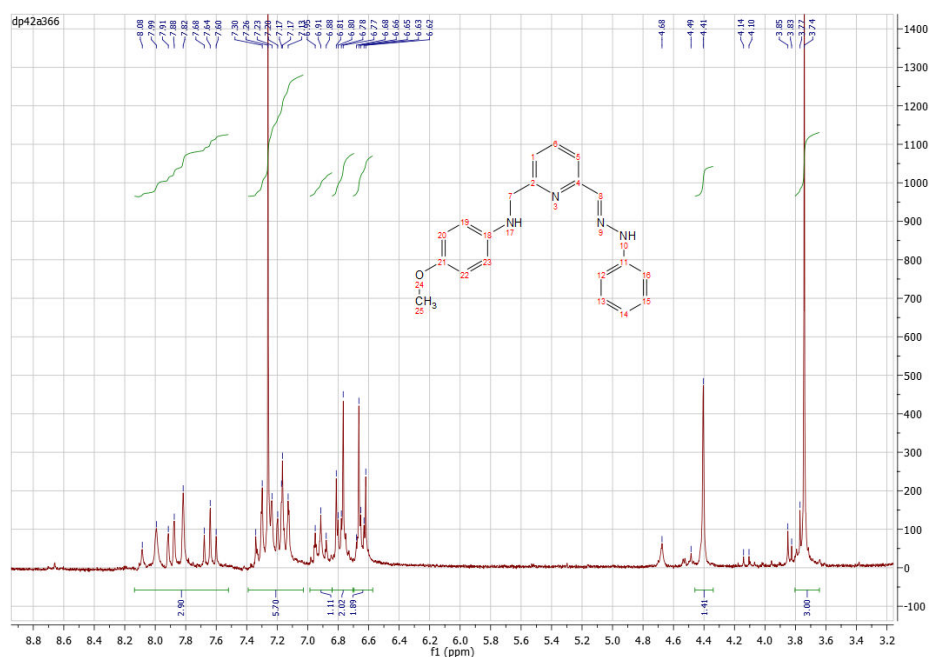


Figure 13: Spectre RMN du proton correspondant au composé **A51**.

II-6-4-Evolution de la structure amino-alcool pyridine.

Les motifs amino-alcool pyridines se sont révélés stables. C'est pourquoi, nous avons tenté de faire évoluer la structure en greffant une copule chirale. L'accès aux cibles est envisagé en deux étapes. L'installation du bras méthylamine se faisant à partir de la fonction carboxaldéhyde par amination/réduction. La fonction hydroxyméthyle sera engagée dans un couplage *pseudo*-peptidique visant l'introduction d'une copule chirale (**Schéma 32**).

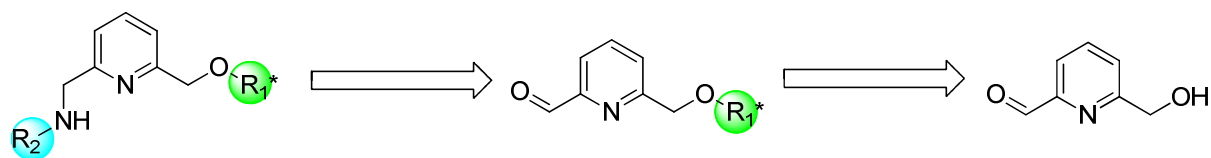


Schéma 32: Introduction d'une copule chirale sur le motif amino-alcool pyridine.

Les conditions utilisées pour le couplage *pseudo*-peptidique sont classiques. HOBt et EDC sont les agents de couplage. L'acide aminé choisi est la L-Alanine-Boc protégée (**Schéma 33**).

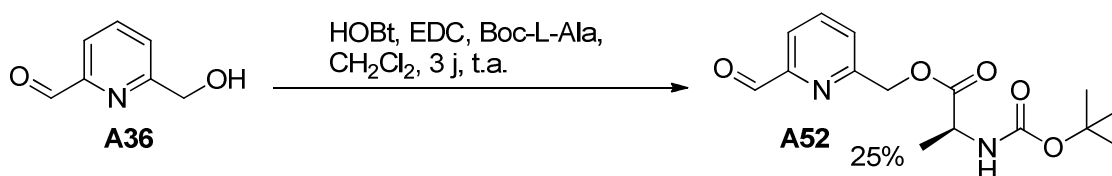


Schéma 33: Couplage *pseudo*-peptidique.

Bien que le rendement reste modeste, il permet l'accès à des pyridines fonctionnalisées inédites. La seconde étape consiste en la formation d'une imine. Dans ce contexte, une aniline et la pyridylméthylamine seront testées. Les conversions sont totales dans les deux cas comme le montre l'empreinte RMN ^1H du composé **A53** (Schéma 34).

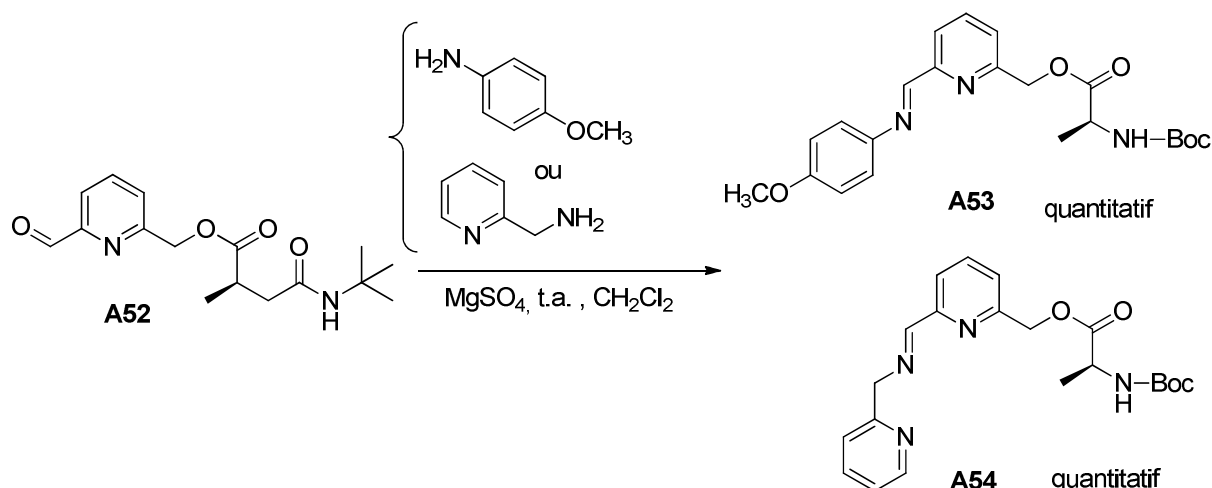


Schéma 34: Obtention de ligands à copule chirale acide aminée.

La présence des signaux caractéristiques confirme l'obtention du composé **A53** (Figure 14 A). Les signaux à 8,61 ppm, à 5,38 ppm, à 3,83 ppm, à 1,47 ppm, correspondent respectivement au proton iminique, aux protons *pseudo* benzyliques, au groupe méthoxy et au groupement Boc. On notera une conversion quasi totale confirmée par l'absence des signaux caractéristiques du réactif. D'autre part, cette structure est confirmée par HRMS-ESI⁶⁰.

Après une heure, nous observons malheureusement l'apparition de nouveaux signaux, à 4,67 ppm, 8,08 ppm et 10,03 ppm correspondant à un proton aldéhydique résultant de la dégradation de la fonction imine (Figure 14 B).

⁶⁰ m/z [M+H]⁺ calculée pour C₂₂H₂₈N₃O₅: 414,2029; trouvée 414,2033.

Un comportement similaire est observé pour le composé **A54**.

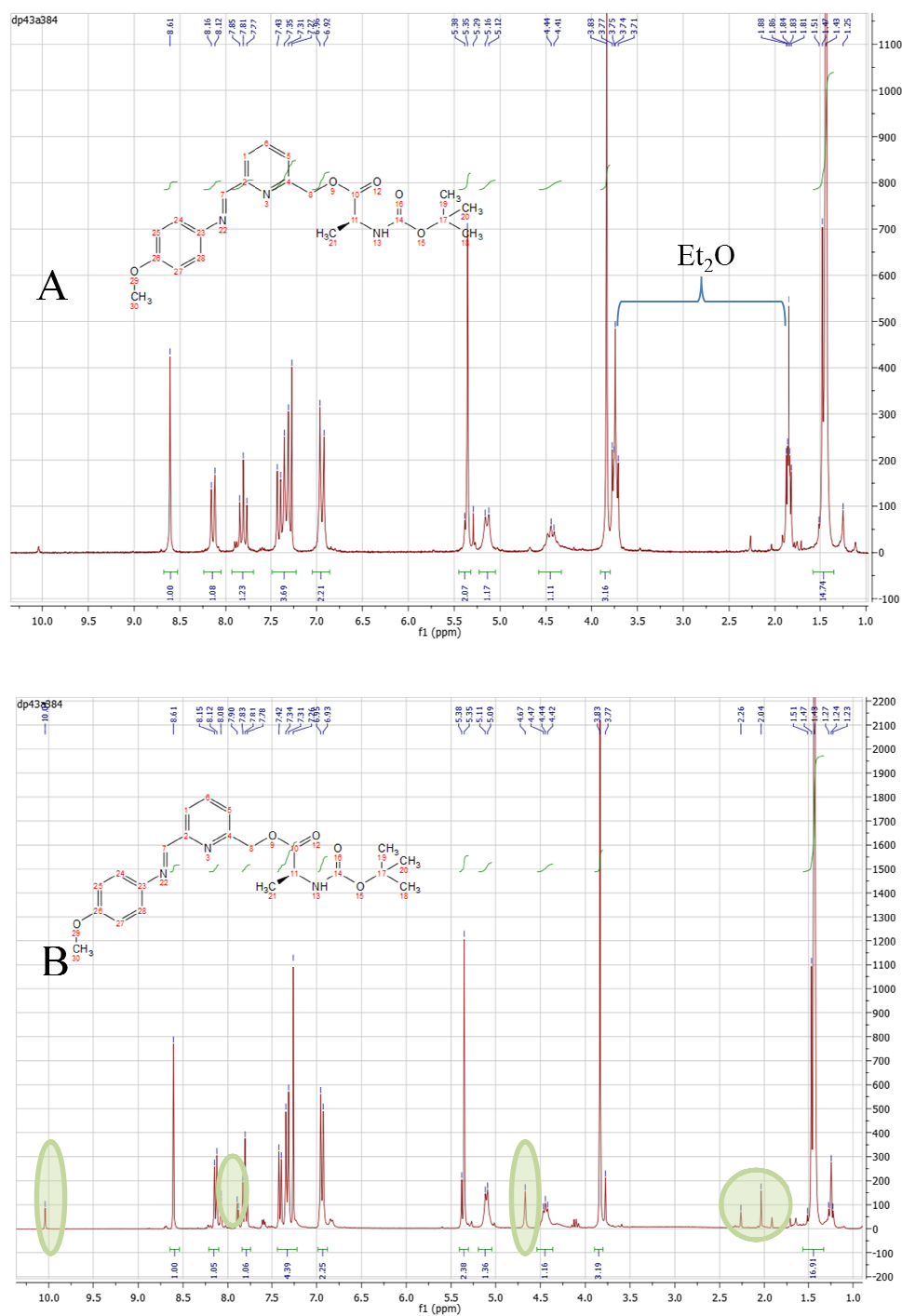


Figure 14: Spectre RMN du proton du composé **A53**, à $t = 0$ (A) et à $t = 1\text{h}$ (B).

III-Bilan et Perspectives.

L'ensemble des résultats obtenus montre qu'il est possible de diversifier le motif pyridylméthylamine. Cette diversification structurelle peut être apportée par un groupement en position 6 de la pyridine, mais également par une copule chirale installée sur le bras pendant. Nous avons montré qu'il était aisé d'introduire un groupement aryle ou hétéroaryle via une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura ou de Stille. L'installation de ces motifs (hétéro-) aromatiques permet de générer une contrainte stérique additionnelle et de moduler la plateforme pma. Il est également possible de moduler cette plateforme à partir de substituants carboxaldéhydes ou carbonitriles et ainsi de construire divers bras méthylamines par des séquences amination-réduction ou par construction d'un motif oxazoline. Nous avons réussi à mettre au point une voie de synthèse efficace, en deux étapes, autorisant une grande diversité structurale, modulable, et donnant accès à des ligands pinceurs énantio-purs, bi-, tri- ou tétra-dentes.

En revanche, l'introduction d'un deuxième bras méthylamine sur la plateforme pma existante s'est avérée plus délicate. En effet, outre la difficulté à procéder à une désymétrisation de la structure, les ligands obtenus, plus encombrés mais aussi plus flexibles se sont montrés particulièrement instables à la purification, et se dégradent inéluctablement.

Les nouveaux ligands obtenus seront testés dans des réactions de couplages atroposélectifs, tels que Suzuki-Miyaura ou couplage oxydatif cupro-catalysé, afin de mesurer l'impact des modifications apportées sur la plateforme pma sur la sélectivité.

IV-Partie Expérimentale.

Materials and Equipments

Solvents and reagents were purchased from Aldrich and used without further purification. The crude products were purified by column chromatography using Merck Kieselgel 60 silica gel. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on Bruker AM 300 and DPX 200 spectrometers and referenced to TMS unless otherwise noted. High-resolution mass spectra were measured with a Perkin-Elmer Finnigan MAT 95 S spectrometer. Optical rotations were measured by using a

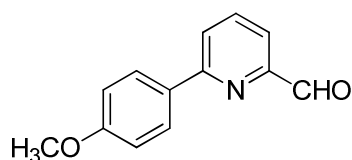
Perkin-Elmer 241 polarimeter at room temperature in a 1 dm cell at the sodium D radiation (λ 589 nm) and are reported as follows: $[\alpha]_D^{25}$ (c in g/100 mL, solvent). Microwave irradiations were realized using an Anton Paar Monowave 300 apparatus.

Compounds **A31**, **A32**, **A33**, **A34**, **A35**, **A38**, **A39**, **A46**, **A47**, **A48**, **A49**, **A50**, **A51**, **A53**, **A54** have not been isolated due to their relative instability.

General procedure for microwave assisted Suzuki-Miyaura coupling.
--

A G10 vial in a Microwave 300 vessel was charged with 6-bromopyridinecarboxaldehyde, or 6-bromopyridinecarbonitrile (1 eq.), boronic acid (2 eq.), Na_2CO_3 (4 eq.), and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mol%). Toluene/EtOH/water/ (2/1/1 mL) were next added. The resulting mixture was irradiated using the closed vessel mode at 100°C for 60 min. The mixture was then extracted with dichloromethane, washed with a saturated solution of NaHCO_3 , dried over MgSO_4 , and concentrated by rota-evaporation under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography, with a pentane /AcOEt (9/1 to 7/3) as the eluent.

6-(4-methoxyphenyl)picolinaldehyde A1



Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$
Molecular Weight: 213,23

Using the general procedure, starting from 6-bromopyridinecarboxaldehyde (112 mg, 0.60 mmol) with (4-methoxyphenyl)boronic acid (183 mg, 1.20 mmol, 2 eq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (42 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.), Na_2CO_3 (255 mg, 2.40 mmol, 4 eq.).

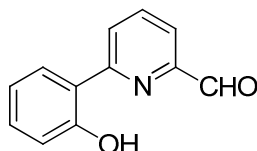
The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 8/2) and isolated as a yellow solid.

Yield: quantitative

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.88 (s, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.79-7.93 (m, 3H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 10.15 (s, 1H).

Data were in accordance with reference product purchased from Aldrich.

6-(2-hydroxyphenyl)picolinaldehyde A2



Chemical Formula: C₁₂H₉NO₂
Molecular Weight: 199,21

Using the general procedure, starting from 6-bromopyridinecarboxaldéhyde (141 mg, 0.76 mmol) with (2-hydroxyphenyl)boronic acid (209 mg, 1.52 mmol, 2 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (52 mg, 0.076 mmol, 0.1 eq), Na₂CO₃ (322 mg, 3.04 mmol, 4 eq.).

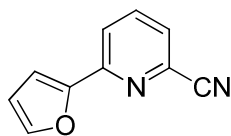
The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 75/25) and isolated as a yellow solid.

Yield: 36%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 6.92-7.00 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.6, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 10.10 (s, 1H).

Data were in accordance with literature. See Davies, C. J.; Gregory, A.; Griffith, P.; Perkins, T.; Singh, K., Solan G. A., *Tetrahedron* **2008**, 60, 9857-9864.

6-(furan-2-yl)picolinonitrile A3



Chemical Formula: C₁₀H₆N₂O

Molecular Weight: 170,17

Using the general procedure, starting from 6-bromopyridinecarbonitrile (110 mg, 0.60 mmol) with furan-2-ylboronic acid (233 mg, 1.20 mmol, 2 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.), Na₂CO₃ (255 mg, 2.40 mmol, 4 eq.).

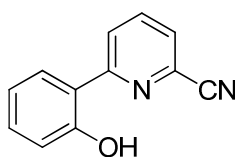
The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 8/2) and isolated as a yellow solid.

Yield: quantitative

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 6.56 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.78-7.89 (m, 2H).

Data were in accordance with literature. See Takeda Chemical Industries, Ltd. Patent: EP1424336A1, **2004**.

6-(2-hydroxyphenyl)picolinonitrile A4



Chemical Formula: C₁₂H₈N₂O

Molecular Weight: 196,20

Using the general procedure, starting from 6-bromopyridinecarbonitrile (143 mg, 0.78 mmol) with (2-hydroxyphenyl)boronic acid (216 mg, 1.56 mmol, 2 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (54 mg, 0.078 mmol, 0.1 eq.), Na₂CO₃ (332 mg, 3.12 mmol, 4 eq.).

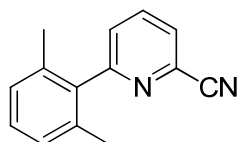
The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 75/25) and isolated as a yellow solid.

Yield: 59%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 6.89-7.00 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 12.44 (s, 1H).

Data were in accordance with literature. See Itoh, T.; Ohsawa, A.; Itoh, Y.; Igeta, H.; *Heterocycles* **1990**, 31, 5, 783-786

6-(2,6-dimethylphenyl)picolinonitrile A5



Chemical Formula: C₁₄H₁₂N₂
Molecular Weight: 208,26

Using the general procedure, starting from 6-bromopyridinecarbonitrile (110 mg, 0.60 mmol) with (2,6-dimethylphenyl)boronic acid (180 mg, 1.20 mmol, 2 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.), Na₂CO₃ (255 mg, 2.40 mmol, 4 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 9/1) and isolated as a yellow solid.

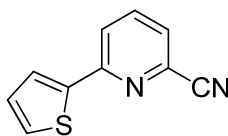
Yield: 79%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.95 (s, 6H), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.08-7.24 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 20.3, 117.3, 126.8, 127.9, 128.3, 128.8, 134.0, 135.7, 137.5, 138.6, 162.0.

HRMS calculated for C₁₄H₁₃N₂ [M+H⁺] = 209.1079, found 209.1074.

6-(thiophen-2-yl)picolinonitrile A6



Chemical Formula: C₁₀H₆N₂S
Molecular Weight: 186,23

Using the general procedure, starting from 6-bromopyridinecarbonitrile (110 mg, 0.60 mmol) with thiophen-2-ylboronic acid (233 mg, 1.20 mmol, 2 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.), Na₂CO₃ (255 mg, 2.40 mmol, 4 eq.).

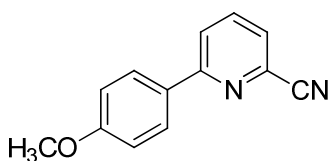
The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 8/2) and isolated as a yellow solid.

Yield: 94%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.13 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 5.6, 2.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 3.7, 1.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.3, 5.5 Hz, 2H).

Data were in accordance with literature. See Takeda Chemical Industries, Ltd. Patent: EP1424336A1, **2004**.

6-(4-methoxyphenyl)picolinonitrile A7



Chemical Formula: C₁₃H₁₀N₂O
Molecular Weight: 210,23

Using the general procedure, starting from 6-bromopyridinecarbonitrile (110 mg, 0.60 mmol) with (4-methoxyphenyl)boronic acid (183 mg, 1.20 mmol, 2 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.), Na₂CO₃ (255 mg, 2.40 mmol, 4 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 8/2) and isolated as a yellow solid.

Yield: quantitative

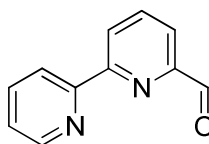
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.88 (s, 3H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.79-7.88 (m, 2H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

Data were in accordance with literature. See Takeda Chemical Industries, Ltd. Patent: EP1424336A1, **2004**.

General procedure for microwave assisted Stille coupling.
--

A G10 vial in a Microwave 300 vessel was charged with 6-bromopyridinecarboxaldehyde, or 6-bromopyridinecarbonitrile (89 mg, 0.479 mmol, 1 eq.), CuI (15 mg, 0.048 mmol, 0.1 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28mg, 0.048mmol, 0.1 eq.), 2-(tributylstannyl) pyridine (278 μ L, 0.527 mmol, 1.1 eq.) and 6 ml of dioxane. The resulting mixture was irradiated using the closed vessel mode at 180°C for 15 min. The reaction mixture was filtered through a pad of alumina with diethyl ether. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, using pentane/AcOEt (95/5) as the eluent.

(2,2'-bipyridine)-6-carbaldehyde A8



Chemical Formula: C₁₁H₈N₂O
Molecular Weight: 184,19

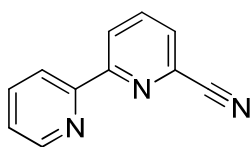
The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 95/5) and isolated as a yellow solid.

Yield: 72%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.32-7.42 (m, 1H), 7.88 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.94-8.05 (m, 2H), 8.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.66 (dd, *J* = 6.4, 2.5 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 10.17 (s, 1H).

Data were in accordance with literature. See Heirtzler, F. R.; Neuburger, M.; Zehnder, M.; Constable, E.; *Liebigs Ann.* **1997**, 2, 297-301.

[2,2'-bipyridine]-6-carbonitrile A9



Chemical Formula: C₁₁H₇N₃

Molecular Weight: 181,19

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 8/2) and isolated as a yellow solid.

Yield: 79%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.29-7.38 (m, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.81 (ddd, *J* = 8.0, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.91 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 7.0, 6.3 Hz, 1H), 8.58-8.69 (m, 2H).

Data were in accordance with literature. See Liao, L.; Kong, X.; Duan, X.; *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 777-782.

Typical microwave profiles for Suzuki or Stille coupling

Anton Paar GmbH
Anton-Paar-Straße 20
8054 Graz
Austria



Anton Paar Monowave

Serial Number: 80869474

User Interface Firmware Version: 2.20.4621.7

Processing Protocol

User: Hasret Y

Experiment Name: a489

Experiment Date: Thursday, March 13, 2014 2:58 PM

Experiment Settings

Method

Step	Program	Temperature °C	Time mm:ss	Power W	Cooling	Stirrer Speed rpm
1	Heat as fast as possible	180	-	850	Off	600
2	Hold	-	15:00	850	Off	600
3	Cool down	55	0:00	-	On	600

Experiment Result

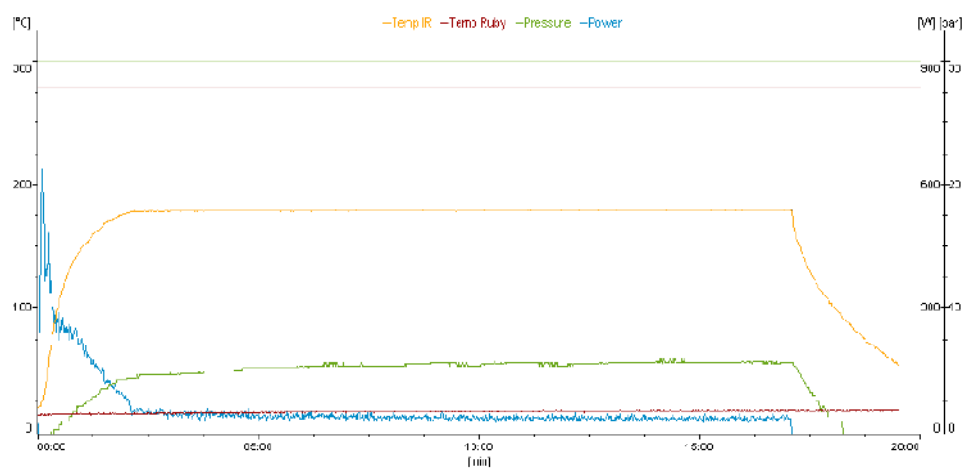
Result: OK

Temperature Control: IR

Date of last IR sensor adjustment: Tuesday, April 10, 2012 12:11 PM

User name of last IR sensor adjustment: Administrator

Vial Type: Glass vial G10

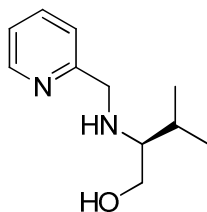


General procedure for reductive amination.

To a stirred solution of amine (1 eq) and MgSO_4 (2 eq), dichloromethane or THF (1 mL per 0.1 mmol) was added the carboxaldehyde derivative (1 eq). The mixture is stirred at room temperature for 2 h.

For reduction: After filtration and concentrated under vacuum, MeOH (1 mL per 0.1 mmol) and NaBH_4 (3eq) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2h. The solution was then concentrated under vacuum and 10 mL of saturated aqueous solution of NH_4Cl was added, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined layers were dried (MgSO_4), filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using pentane/AcOEt (7/3 to 1/1) as the eluent.

***(S)*-3-methyl-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)butan-1-ol A10**



Chemical Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$

Molecular Weight: 194,27

Using the general procedure, starting from 2-pyridinecarboxaldehyde (162 mg, 1.53 mmol) with *(S)*-2-amino-3-methylbutan-1-ol (158 mg, 1.53 mmol, 1 eq.), MgSO_4 (368 mg, 3.06 mmol, 2eq.), NaBH_4 (174 mg, 4.59 mmol, 3 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 1/1 then 0/1) and isolated as a yellow oil.

Yield: 70%

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.65-1.86 (m, 1H), 2.37 (td, J = 6.7, 4.0 Hz, 1H), 3.15 (sl, 2H, NH, OH), 3.30-3.45 (m, 1H), 3.49-

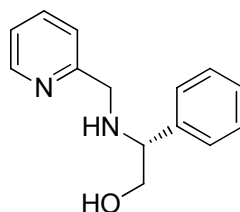
3.66 (m, 1H), 3.87 (q, $J = 14.6$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 5.0$, 1H), 7.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.55 (td, $J = 7.7$, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (δ ppm, CDCl_3 , 75 MHz): 19.0, 19.6, 29.8, 52.7, 61.6, 65.0, 122.2, 122.5, 136.8, 149.3, 160.4.

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$: 195.1497; found: 195.1497.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26$ ($c = 0.15$; dichloromethane).

(*R*)-2-phenyl-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)ethanol A11



Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$
Molecular Weight: 228,29

Using the general procedure, starting from 2-pyridinecarboxaldehyde (151 mg, 1.42 mmol) with (*R*)-2-amino-2-phenylethanol (195 mg, 1.42 mmol, 1 eq.), MgSO_4 (341 mg, 2.84 mmol, 2 eq.), NaBH_4 (158 mg, 4.26 mmol, 3 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 96/4) and isolated as a yellow oil.

Yield: 47%

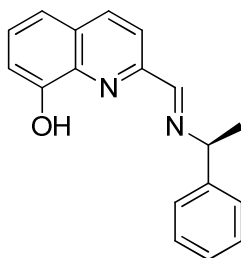
^1H NMR (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 3.43 (sl, 2H, *NH*, *OH*), 3.61-3.94 (m, 5H), 7.08-7.41 (m, 7H), 7.62 (td, $J = 7.7$, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (δ ppm, CDCl_3 , 75MHz): 52.4, 64.6, 67.0, 122.2, 122.7, 127.6, 127.7, 128.6, 136.7, 140.5, 149.2, 159.4.

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$: 229.1341; found: 229.1340.

$[\alpha]_D^{20} = -75$ (c = 0,1; dichloromethane).

(S)-2-(((1-phenylethyl)imino)methyl)quinolin-8-ol A12



Chemical Formula: C₁₈H₁₆N₂O
Molecular Weight: 276,33

Using the general procedure, starting from 8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde (80 mg, 0.46 mmol) with (S)-1-phenylethanamine (59 μ L, 0.46 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (110 mg, 0.92 mmol, 2 eq.).

Isolated as a brown oil.

Yield: quantitative

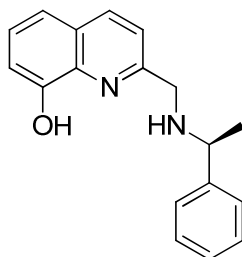
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.57 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 4.61 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.98-7.34 (m, 6H), 7.34-7.44 (m, 3H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75MHz): 24.7, 69.7, 110.4, 117.9, 119.3, 126.7, 127.3, 128.6, 128.7, 129.0, 136.5, 137.9, 144.5, 152.4, 152.7, 160.2.

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺calculated for C₁₈H₁₇N₂O: 277.1341; found: 277.1330.

$[\alpha]_D^{20} = -40$ (c = 0,1; dichloromethane).

(S)-2-(((1-phenylethyl)amino)methyl)quinolin-8-ol A13



Chemical Formula: C₁₈H₁₈N₂O
Molecular Weight: 278,35

Using the general procedure, starting from 8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde (65 mg, 0.38 mmol) with (S)-1-phenylethanamine (45 μ L, 0.38 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (91 mg, 0.76 mmol, 2 eq.), NaBH₄ (42 mg, 1.14 mmol, 3 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 1/1 then 0/1) and isolated as a brown oil.

Yield: 55%

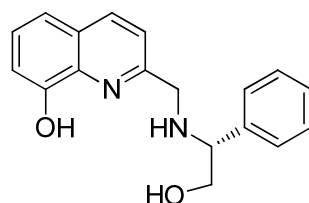
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.48 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.94 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26-7.55 (m, 8H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75MHz): 24.5, 53.2, 58.0, 110.4, 117.9, 121.3, 126.9, 127.3, 127.3, 127.5, 128.9, 136.6, 137.6, 145.2, 152.0, 158.3.

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₈H₁₉N₂O: 279.1497; found: 279.1505.

$[\alpha]_D^{20}$ = -85 (c = 0,1; dichloromethane).

(R)-2-(((2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)methyl)quinolin-8-ol A14



Chemical Formula: C₁₈H₁₈N₂O₂
Molecular Weight: 294,35

Using the general procedure, starting from 8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde (144 mg, 0.83 mmol) with (*R*)-2-amino-2-phenylethanol (114 mg, 0.83 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (199 mg, 1.66 mmol, 2 eq.), NaBH₄ (92 mg, 2.49 mmol, 3 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 1/1 then 0/1) and isolated as a yellow oil.

Yield: 44%

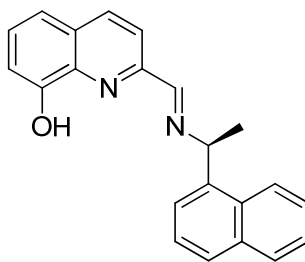
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.82-3.94 (m, 3H), 4.01-4.19 (m, 2H), 5.43 (sl, 3H, NH, OH), 7.10 (dd, *J* = 13.3, 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.47 (m, 6H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75MHz): 52.4, 64.8, 67.1, 111.1, 117.8, 120.8, 127.4, 127.6, 127.7, 128.1, 129.0, 136.5, 137.4, 139.2, 152.6, 156.7.

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₈H₁₉N₂O₂: 295.1447; found: 295.1449

[α]_D²⁰ = -76 (c = 0,25; dichloromethane).

(S)-2-(((1-(naphthalen-1-yl)ethyl)imino)methyl)quinolin-8-ol A15



Chemical Formula: C₂₂H₁₈N₂O
Molecular Weight: 326,39

Using the general procedure, starting from 8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde (140 mg, 0.81 mmol) with (S)-1-(naphthalen-1-yl)ethanamine (130 μ L, 0.81 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (194 mg, 1.66 mmol, 2 eq.).

Isolated as a brown oil.

Yield: quantitative.

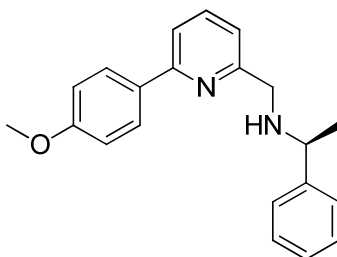
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.83 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 5.54 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42-7.64 (m, 4H), 7.75-7.96 (m, 3H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.32 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 8.64 (s, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75MHz): 24.4, 65.5, 110.5, 118.0, 119.3, 123.6, 124.2, 125.6, 125.8, 126.1, 127.8, 128.8, 129.1, 129.1, 130.8, 134.1, 136.6, 137.6, 140.5, 152.5, 152.8, 160.6.

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₁₉N₂O: 327.1497; found: 327.1503.

$[\alpha]_D^{20} = +130$ (c = 0,1; dichloromethane).

(S)-N-((6-(4-methoxyphenyl)pyridin-2-yl)methyl)-1-phenylethanamine A16



Chemical Formula: C₂₁H₂₂N₂O
Molecular Weight: 318,41

Using the general procedure, starting from **A1** (30 mg, 0.14 mmol) with (S)-1-phenylethanamine (16 μ L, 0.14 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (33 mg, 0.28 mmol, 2 eq.), NaBH₄ (16 mg, 0.42 mmol, 3 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 6/4) and isolated as a yellow oil.

Yield: quantitative

IR (neat, selected): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1436, 1449, 1511, 2834, 3320.

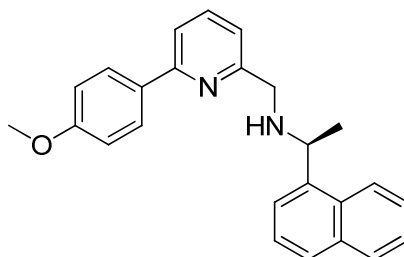
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.04 (s, 1H, NH), 3.67-3.89(m, 6H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22-7.37 (m, 4H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 24.3, 52.8, 55.5, 58.0, 114.2, 118.1, 120.2, 127.1, 127.3, 128.3, 128.6, 132.1, 137.2, 144.9, 156.6, 158.8, 160.6.

HRMS calculated for C₂₁H₂₃N₂O [M+H⁺]= 319.1810, found 319.1814.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9$ (c = 0,1; dichloromethane).

(S)-N-((6-(4-methoxyphenyl)pyridin-2-yl)methyl)-1-(naphthalen-1-yl)ethanamine A17



Chemical Formula: C₂₅H₂₄N₂O
Molecular Weight: 368,47

Using the general procedure, starting from **A1** (23 mg, 0.11 mmol) with (S)-1-(naphthalen-1-yl)ethanamine (15 μ L, 0.11 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (26 mg, 0.22 mmol, 2 eq.), NaBH₄ (12 mg, 0.42 mmol, 3 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 6/4) and isolated as a yellow oil.

Yield : 88%

IR (neat, selected): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1437, 1450, 1510, 2831, 3320.

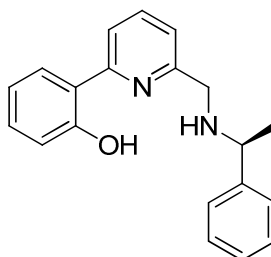
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 200 MHz): 1.65 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.05 (sl, 1H, NH), 3.87 (s, 3H), 3.96 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.84 (dd, J = 12.5, 5.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38-7.71 (m, 5H), 7.76-7.93 (m, 5H), 8.06-8.21 (m, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 23.8, 53.2, 53.3, 55.5, 114.2, 118.1, 120.2, 123.2, 125.4, 125.9, 127.1, 127.4, 128.3, 128.8, 129.1, 131.5, 132.2, 132.3, 134.2, 137.2, 156.6, 159.2, 160.5.

HRMS calculated for C₂₅H₂₅N₂O [$\text{M}+\text{H}^+$] = 369.1967, found 369.1972.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33$ (c = 0,1; dichloromethane).

(S)-2-(6-(((1-phenylethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)phenol A18



Chemical Formula: C₂₀H₂₀N₂O
Molecular Weight: 304,39

Using the general procedure, starting from **A2** (25 mg, 0.13 mmol) with (*S*)-1-phenylethanamine (16 μ L, 0.13 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (31 mg, 0.26 mmol, 2 eq.), NaBH₄ (14 mg, 0.39 mmol, 3 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 7/3 then 1/1) and isolated as a yellow oil.

Yield: 60%

IR (neat, selected): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1244, 1457, 1592.

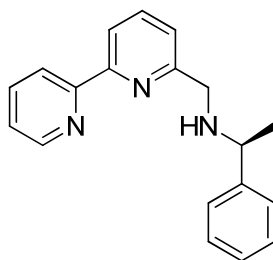
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.47 (d, J = 6Hz, 3H), 3.85 (d, J = 6Hz, 2H), 3.84-3.90 (m, 1H), 6.91 (t, J = 6Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 7H), 7.77-7.81 (m, 3H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 24.2, 51.2, 57.9, 117.6, 118.7, 119.0, 120.6, 124.5, 125.1, 126.4, 127.0, 127.5, 128.5, 128.8, 131.6, 138.4, 157.8, 160.0.

HRMS calculated for C₂₀H₂₁N₂O [M+H⁺] = 305.1654, found 305.1655.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -40 (c = 0,125; dichloromethane).

(S)-N-((2,2'-bipyridin)-6-ylmethyl)-1-phenylethanamine A19



Chemical Formula: C₁₉H₁₉N₃
Molecular Weight: 289,37

Using the general procedure, starting from **A8** (100 mg, 0.54 mmol) with (S)-1-phenylethanamine (65 μ L, 0.54 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (130 mg, 1.08 mmol, 2 eq.), NaBH₄ (60 mg, 1.62 mmol, 3 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 1/1 then 0/1) and isolated as a yellow oil.

Yield: 95%

IR (neat, selected): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1424, 3308.

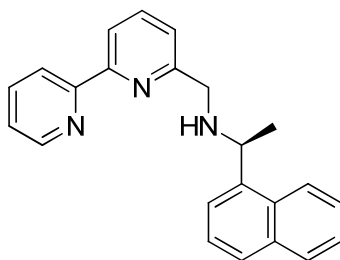
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 200 MHz): 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.50 (s, 1H, NH), 3.88 (s, 2H), 3.91 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 7H), 7.85-7.90 (m, 2H), 8.25-8.32 (m, 1H), 8.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 24.3, 57.2, 58.0, 119.4, 121.3, 122.6, 123.8, 127.0, 127.3, 128.7, 137.0, 137.5, 144.9, 149.3, 155.6, 156.3, 158.6.

HRMS calculated for C₁₉H₂₀N₃ [M + H⁺] = 290.1579, found 290.1654.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33$ (c = 1.00; chloroform).

(S)-N-((2,2'-bipyridin)-6-ylmethyl)-1-(naphthalen-1-yl)ethanamine A20



Chemical Formula: C₂₃H₂₁N₃
Molecular Weight: 339,43

Using the general procedure, starting from **A8** (127 mg, 0.69 mmol) with (S)-1-(naphthalen-1-yl)ethanamine (111 μ L, 0.69 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (166 mg, 1.38 mmol, 2 eq.), NaBH₄ (77 mg, 2.07 mmol, 3 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 6/4) and isolated as a yellow oil.

Yield: 67%

IR (neat, selected): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1424, 3325.

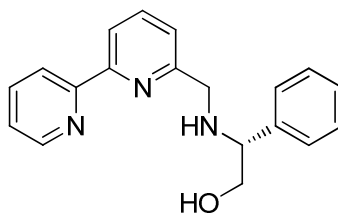
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.63 (d, J = 6 Hz, 3H), 3.29 (sl, 1H, *NH*), 3.97 (dd, J = 15Hz, 2H), 4.81 (m, 1H), 7.22 (d, J = 6Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.43-7.55 (m, 3H), 7.71-7.90 (m, 5H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.28 (d, J = 6Hz, 1H), 8.39 (d, J = 6Hz, 1H), 8.68 (d, J = 6Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 23.6, 52.9, 53.2, 119.4, 121.3, 122.7, 123.0, 123.3, 123.8, 125.5, 125.9, 126.0, 127.5, 129.1, 131.5, 134.1, 137.0, 137.5, 140.5, 149.2, 155.7, 156.3, 158.7.

HRMS calculated for C₂₃H₂₂N₃ [$M+H^+$]= 340.1814, found 340.1812.

$[\alpha]_D^{20} = +23$ (c = 0,1; dichloromethane).

(R)-2-([2,2'-bipyridin]-6-ylmethylamino)-2-phenylethanol A21



Chemical Formula: C₁₉H₁₉N₃O
Molecular Weight: 305,37

Using the general procedure, starting from **A8** (24 mg, 0.13 mmol) with (*S*)-2-amino-2-phenylethanol (18 mg, 0.13 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (62 mg, 0.26 mmol, 2 eq.), NaBH₄ (15 mg, 0.39 mmol, 3 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH: 96/4) and isolated as a yellow oil.

Yield: 53%

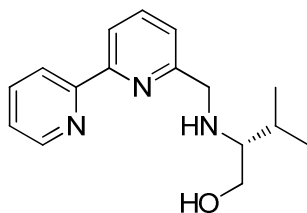
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.65-4.12 (m, 5H), 7.17-7.48 (m, 7H), 7.81 (dt, *J* = 17.8, 7.7 Hz, 2H), 8.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 52.2, 64.3, 66.9, 117.0, 119.6, 121.3, 122.5, 123.9, 127.6, 127.9, 128.8, 130.3, 133.1, 137.1, 137.6, 149.1, 149.3.

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₂₀N₃O: 306.1606; found: 306.1609.

[α]_D²⁰ = -71 (c = 0,1; dichloromethane).

(R)-2-((2,2'-bipyridin)-6-ylmethyl)amino)-3-methylbutan-1-ol A22



Chemical Formula: C₁₆H₂₁N₃O

Molecular Weight: 271,36

Using the general procedure, starting from **A8** (80 mg, 0.44 mmol) with (*S*)-2-amino-3-methylbutan-1-ol (45 mg, 0.44 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (105 mg, 0.88 mmol, 2 eq.), NaBH₄ (49 mg, 1.32 mmol, 3 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH: 96/4) and isolated as a yellow oil.

Yield: 70%

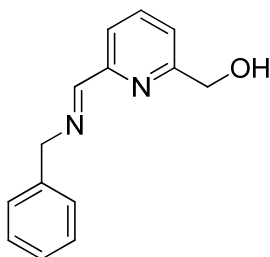
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.81-1.98 (m, 1H), 2.46-2.59 (m, 1H), 3.51 (dd, *J* = 10.7, 7.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.76-7.85 (m, 2H), 8.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 18.8, 19.6, 29.1, 52.3, 61.0, 64.6, 119.6, 121.1, 122.4, 123.7, 137.0, 137.6, 149.2, 155.6, 156.0, 158.9.

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₆H₂₂N₃O: 272.1763; found: 272.1767

[α]_D²⁰ = +2 (c = 0,1; dichloromethane).

(6-((benzylimino)methyl)pyridin-2-yl)methanol A39



Chemical Formula: C₁₄H₁₄N₂O
Molecular Weight: 226,27

Using the general procedure, starting from **A36** (22 mg, 0.16 mmol) with phenylmethanamine (18 μ L, 0.18 mmol, 1 eq), MgSO₄ (43 mg, 0.36 mmol, 2 eq.).

This product **A39** was obtained without purification and isolated as a yellow oil.

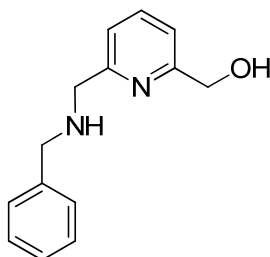
Yield : quantitative.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 4.79 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 7.22-7.37 (m, 5H), 7.73 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 64.2, 64.3, 120.2, 121.9, 127.3, 128.3, 128.5, 137.4, 138.7, 153.4, 159.1, 162.7.

HRMS calculated for C₁₄H₁₇N₂O [M+H⁺]= 227.1184, found 227.1187.

(6-((benzylamino)methyl)pyridin-2-yl)methanol A40



Chemical Formula: C₁₄H₁₆N₂O
Molecular Weight: 228,29

Using the general procedure, starting from **A36** (84 mg, 0.62 mmol) with phenylmethanamine (68 μ L, 0.62 mmol, 1 eq), MgSO₄ (148 mg, 1.24 mmol, 2eq), NaBH₄ (68 mg, 1.86 mmol, 3 eq).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃: 98/2/1), isolated as a yellow oil.

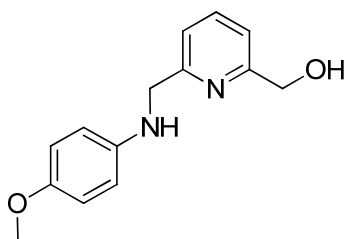
Yield : 59%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.16 (s, 2H, NH, OH), 3.84 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.03-7.43 (m, 7H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 53.4, 54.0, 64.2, 118.9, 121.0, 127.3, 128.5, 128.6, 137.3, 139.7, 158.4, 159.1.

HRMS calculated for C₁₄H₁₇N₂O [$M+H^+$]= 229.1341, found 229.1343.

(6-(((4-methoxyphenyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)methanol A41



Chemical Formula: C₁₄H₁₆N₂O₂
Molecular Weight: 244,29

Using the general procedure, starting from **A36** (196 mg, 1.43 mmol) with 4-methoxyaniline (176 mg, 1.43 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (343 mg, 2.86 mmol, 2 eq.), NaBH₄ (162 mg, 4.29 mmol, 3 eq.).

This product **A41** was obtained without purification and isolated as a orange oil.

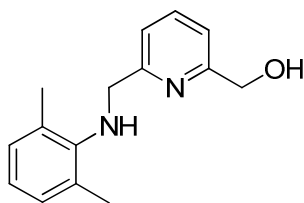
Yield : 94%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.73 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.61 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 6.77 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H),

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 50.3, 55.9, 64.2, 114.4, 115.0, 118.9, 120.3, 137.5, 142.1, 152.4, 158.2, 158.7.

HRMS calculated for C₁₄H₁₇N₂O₂ [M+H⁺]= 245.1290, found 245.1295.

(6-(((2,6-dimethylphenyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)methanol A42



Chemical Formula: C₁₅H₁₈N₂O
Molecular Weight: 242,32

Using the general procedure, starting from **A36** (34 mg, 0.25 mmol) with 2,6-dimethylaniline (31 μL, 0.25 mmol, 1 eq), MgSO₄ (60 mg, 0.50 mmol, 2 eq.), NaBH₄ (28 mg, 0.75 mmol, 3 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 6/4), isolated as a yellow oil.

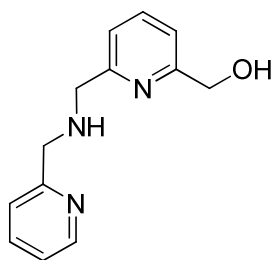
Yield : 70%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.32 (s, 6H), 4.29 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.16 (dd, *J* = 12.5, 7.7 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 18.8, 53.6, 64.2, 119.0, 120.7, 122.1, 129.0, 129.5, 137.4, 146.0, 158.3, 158.6.

HRMS calculated for C₁₅H₁₉N₂O [M+H⁺]= 243.1497, found 243.1499.

(6-(((pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)methanol A43



Chemical Formula: C₁₃H₁₅N₃O
Molecular Weight: 229,28

Using the general procedure, starting from **A36** (80 mg, 0.58 mmol) with pyridin-2-ylmethanamine (60 μ L, 0.58 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (139 mg, 1.16 mmol, 2 eq.), NaBH₄ (64 mg, 1.74 mmol, 3 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt), isolated as a yellow oil.

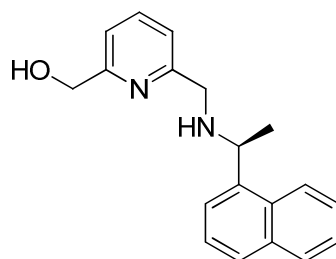
Yield : 25%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 200 MHz): 3.54 (s, 2H, NH, OH), 3.94 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 7.06-7.38 (m, 4H), 7.46-7.69 (m, 2H), 8.53 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 51.1, 52.0, 64.3, 120.1, 121.2, 123.6, 124.1, 137.5, 137.8, 149.5, 152.1, 153.3, 159.7.

HRMS calculated for C₁₃H₁₆N₃O [M+H⁺]= 230.1293, found 243.1288.

(S)-6-(((1-(naphthalen-1-yl)ethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)methanol A44



Chemical Formula: C₁₉H₂₀N₂O

Molecular Weight: 292,37

Using the general procedure, starting from **A36** (100 mg, 0.73 mmol) with (S)-1-(naphthalen-1-yl)ethanamine (117 μ L, 0.73 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (175 mg, 1.46 mmol, 2 eq.), NaBH₄ (81 mg, 2.19 mmol, 3 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH: 98/2) and isolated as a brown oil.

Yield : 70%

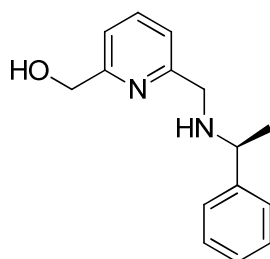
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.58 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.29 (sl, 2H, NH, OH), 3.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.60-4.82 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71-7.81 (m, 2H), 7.84-7.93 (m, 1H), 8.12 (dd, J = 12.0, 6.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 23.6, 52.8, 53.4, 64.1, 118.9, 121.1, 123.0, 123.2, 125.5, 125.9, 126.0, 127.6, 129.1, 131.4, 134.1, 137.2, 140.3, 158.4, 158.7.

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺calculated for C₁₉H₂₁N₂O: 293.1654; found: 293.1654

$[\alpha]_D^{20}$ = -28 (c = 0,06; dichloromethane).

(S)-(6-(((1-phenylethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)methanol A45



Chemical Formula: C₁₅H₁₈N₂O
Molecular Weight: 242,32

Using the general procedure, starting from **A36** (95 mg, 0.69 mmol) with (S)-1-phenylethylamine (89 μ L, 0.69 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (165 mg, 1.38 mmol, 2 eq.), NaBH₄ (76 mg, 2.07 mmol, 3 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH: 98/2) and isolated as a yellow oil.

Yield : 47%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.22 (sl, 2H, NH, OH), 3.79 (s, 2H), 3.90 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22-7.44 (m, 5H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 23.9, 52.2, 58.1, 64.1, 119.0, 120.8, 127.1, 127.5, 128.8, 129.9, 137.3, 144.0, 157.6, 158.8.

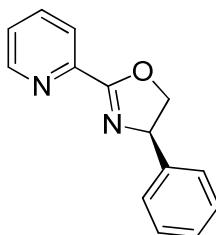
HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₅H₁₉N₂O: 243.1497; found: 243.1502.

$[\alpha]_D^{20}$ = +6 (c = 0,1; dichloromethane).

General procedure for microwave assisted oxazoline formation.

A G10 vial in a Microwave 300 vessel was charged with nitrile derivative (1 eq) was mixed with amino alcohol (phenylglycinol or valinol) (1.5 eq). The resulting mixture was irradiated using the closed vessel mode at 130°C for 120 min. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel with pentane/AcOEt (8/2 to 6/4) as the eluent .

***(R)*-4-phenyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazole A23**



Chemical Formula: C₁₄H₁₂N₂O
Molecular Weight: 224,26

Using the general procedure, starting from 2-pyridinecarbonitrile (175 mg, 1.68 mmol) with (*R*)-2-amino-2-phenylethanol (230 mg, 1.68 mmol, 1 eq.).

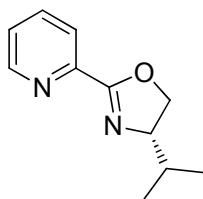
The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 6/4) and isolated as a yellow oil.

Yield: 23%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 4.37 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 7.28-7.49 (m, 6H), 7.78 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).

Data were in accordance with literature. See Debono, N.; Djakovitch, L.; Pinel, C. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 741-747.

(S)-4-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazole A24



Chemical Formula: C₁₁H₁₄N₂O
Molecular Weight: 190,24

Using the general procedure, starting from 2-pyridinecarbonitrile (95 mg, 0.91 mmol) with (S)-2-amino-3-methylbutan-1-ol (142 mg, 1.37 mmol, 1.5 eq.).

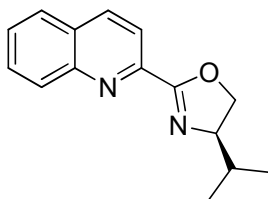
The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 8/2 then 0/1) and isolated as a yellow oil.

Yield: 30%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.71-1.95 (m, 1H), 4.08-4.22(m, 2H), 4.47 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.66 (ddd, *J* = 4.8, 1.6, 0.9 Hz, 1H).

Data were in accordance with literature. See Bolm, C.; Weickhardt, K.; Zehnder, M.; Ranff, T. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1173-1180.

(R)-4-isopropyl-2-(quinolin-2-yl)-4,5-dihydrooxazole A25



Chemical Formula: C₁₅H₁₆N₂O
Molecular Weight: 240,30

Using the general procedure, starting from quinoline-2-carbonitrile (50 mg, 0.32 mmol) with (R)-2-amino-3-methylbutan-1-ol (50 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.).

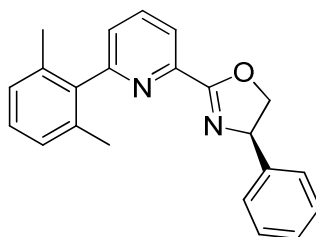
The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 8/2 then 0/1) and isolated as a yellow oil.

Yield: 73%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 0.97 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H), 1.08 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H), 1.90-2.03 (m, 1H), 4.17-4.36 (m, 2H), 4.56-4.64 (m, 1H), 7.59 (t, *J*= 7.5Hz, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.84 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 8.23 (s, 2H), 8.27 (d, *J*= 8.4Hz, 1H).

Data were in accordance with literature. Chelucci, G.; Medici, S.; Saba, A. *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, 10, 543-550.

(R)-2-(6-(2,6-dimethylphenyl)pyridin-2-yl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazole A26



Chemical Formula: C₂₂H₂₀N₂O
Molecular Weight: 328,41

Using the general procedure, starting from 6-(2,6-dimethylphenyl)picolinonitrile (38 mg, 0.18 mmol) with (R)-2-amino-2-phenylethanol (38 mg, 0.27 mmol, 1.5 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 9/1 then 8/2) and isolated as a yellow oil.

Yield: 50%

IR (neat, selected): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1449, 1579, 3378.

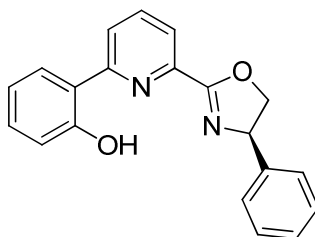
^1H NMR (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 2.07 (s, 6H), 4.38 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J = 10.3$, 8.7 Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 10.3$, 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.5$, 6.5 Hz, 1H), 7.28-7.46 (m, 6H), 7.87 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 7.8$, 1.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (δ ppm, CDCl_3 , 75 MHz): 20.5, 70.3, 75.6, 122.6, 126.9, 127.0, 127.7, 127.9, 128.1, 128.9, 136.0, 137.0, 140.1, 142.1, 146.9, 160.2, 164.4.

HRMS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 329.1654, found 329.1642.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +182$ ($c = 0.05$; dichloromethane).

***(R)*-2-(6-(4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin-2-yl)phenol A27**



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$
Molecular Weight: 316,35

Using the general procedure, starting from 6-(2-hydroxyphenyl)picolinonitrile (100 mg, 0.51 mmol) with (*R*)-2-amino-2-phenylethanol (105 mg, 0.76 mmol, 1.5 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/ CH_2Cl_2 : 1/1 then 0/1) and isolated as a yellow oil.

Yield: 42%

IR (neat, selected): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1586, 3423.

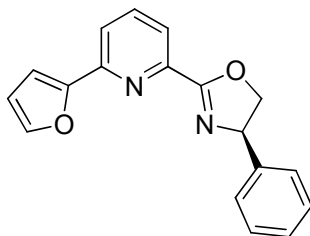
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 4.41 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 5.41-5.57 (m, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.43 (m, 7H), 7.81-7.89 (m, 1H), 7.90-8.00 (m, 1H), 8.07 (dd, *J* = 12.1, 7.9 Hz, 2H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 70.7, 75.6, 118.5, 119.0, 119.1, 121.0, 121.9, 126.3, 126.9, 128.0, 129.0, 132.1, 138.5, 141.7, 143.2, 157.7, 160.3, 163.0.

HRMS calculated for C₂₀H₁₇N₂O₂ [M+H⁺] = 317.1290, found 317.1293.

[α]_D²⁰ = +119 (c = 0,1; dichloromethane).

***(R)*-2-(6-(furan-2-yl)pyridin-2-yl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazole A28**



Chemical Formula: C₁₈H₁₄N₂O₂
Molecular Weight: 290,32

Using the general procedure, starting from 6-(furan-2-yl)picolinonitrile (59 mg, 0.35 mmol) with (*R*)-2-amino-2-phenylethanol (71 mg, 0.53 mmol, 1.5 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 8/2) and isolated as a yellow oil.

Yield: 53%

IR (neat, selected): ν(cm⁻¹): 1446, 1492, 1572.

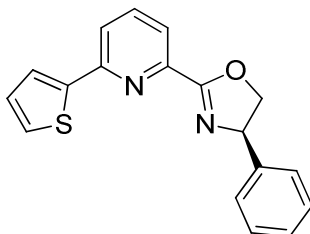
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 4.40 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.23-7.48 (m, 5H), 7.54 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.72 -7.86 (m, 2H), 8.04 (dd, *J* = 4.8, 4.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 70.4, 75.5, 109.9, 112.2, 120.7, 122.5, 126.9, 127.8, 128.9, 137.4, 141.9, 143.8, 146.7, 149.5, 152.9, 164.0.

HRMS calculated for C₁₈H₁₅N₂O₂ [M+H⁺] = 291.1134, found 291.1145.

$[\alpha]_D^{20} = +105$ ($c = 0,1$; dichloromethane).

(R)-4-phenyl-2-(6-(thiophen-2-yl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazole A29



Chemical Formula: $C_{18}H_{14}N_2OS$

Molecular Weight: 306,38

Using the general procedure, starting from 6-(thiophen-2-yl)picolinonitrile (60 mg, 0.32 mmol) with (R)-2-amino-2-phenylethanol (66 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 8/2) and isolated as a yellow oil.

Yield : 76%

IR (neat, selected): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1461, 1565.

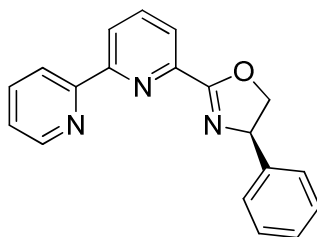
^1H NMR (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 4.32 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 10.3, 8.6$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 10.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 4.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.16-7.36 (m, 6H), 7.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.96 (dd, $J = 6.7, 2.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (δ ppm, CDCl_3 , 75 MHz): 70.4, 75.5, 121.6, 122.6, 125.6, 127.0, 127.9, 128.2, 128.2, 128.9, 137.4, 142.0, 144.0, 146.7, 152.8, 164.1.

HRMS calculated for $C_{18}H_{15}N_2OS$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 307.0905, found 307.0909.

$[\alpha]_D^{20} = +83.9$ ($c = 0,155$; dichloromethane).

(R)-2-((2,2'-bipyridin)-6-yl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazole A30



Chemical Formula: C₁₉H₁₅N₃O
Molecular Weight: 301,34

Using the general procedure, starting from [2,2'-bipyridine]-6-carbonitrile (63 mg, 0.35 mmol) with (R)-2-amino-2-phenylethanol (72 mg, 0.53 mmol, 1.5 eq.).

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt: 6/4), isolated as a yellow oil.

Yield : 64%

IR (neat, selected): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1428, 1579.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 4.43 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.89-4.99 (m, 1H), 5.43-5.54 (m, 1H), 7.29-7.41 (m, 6H), 7.82 (dd, J = 10.9, 4.5 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.69 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 70.5, 75.6, 121.9, 123.3, 124.3, 124.5, 127.0, 127.9, 129.0, 137.2, 137.8, 142.0, 146.3, 149.3, 155.5, 156.4, 164.2.

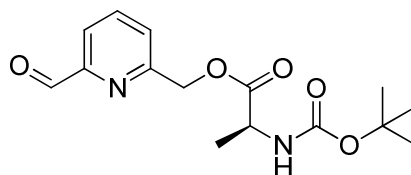
HRMS calculated for C₁₉H₁₆N₃O [$\text{M}+\text{H}^+$]= 302.1293, found 302.1295.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +46 (c = 0,1; dichloromethane).

Procedure for preparation of 52

To a stirred solution of **A36** (100 mg, 0.73 mmol, 1 eq) in 5 mL of dichloromethane was added HOBt (148 mg, 1.10 mmol, 1.5 eq), Boc-L-ALA (138 mg, 0.73 mmol, 1 eq), EDC (168 mg, 0.88 mmol, 1.2 eq). The mixture is stirred at room temperature for 68 h. The solution was then concentrated under vacuum and 20 mL of saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined layers were washed with (1 x 20 mL) of water, dried (MgSO₄), filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel with pentane/AcOEt (6/4) as the eluent.

(S)-(6-formylpyridin-2-yl)methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoate **A52**



Chemical Formula: C₁₅H₂₀N₂O₅
Molecular Weight: 308,33

Isolated as a yellow oil.

Yield : 25%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.30-1.54 (m, 12H), 4.35-4.51 (m, 1H), 5.11-5.16 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 7.59 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 10.03 (s, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 18.5, 28.4, 49.4, 66.8, 80.2, 121.0, 125.8, 138.1, 152.4, 155.3, 156.5, 173.2, 193.3.

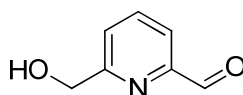
HRMS-ESI: *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₅H₂₀N₂O₅Na: 331.1270; found: 331.1267.

[α]_D²⁰ = -23 (c = 1; dichloromethane).

Procedure for oxidation

In a 25 mL round bottomed flask, 2,6-bis(hydroxymethyl)- pyridine (722 mg, 5.19 mmol, 1 eq.) is dissolved in hot dioxane (6 mL). The flask is cooled to room temperature and activated MnO₂ (903 mg, 10.38 mmol, 2 eq.) is slowly added. After the addition, the mixture is stirred and refluxed for 2 h, then a further portion of MnO₂ (722 mg, 8.30 mmol, 1.6 eq.) is added and refluxed for an additionnal 48 h period. The suspension is cooled and filtered through Celite, washed with methanol. The combined filtrates and washings are evaporated in vacuo. The oily residue (**A36** and **A37**) is subjected to flash chromatography (PE/AcOEt: 9/1).

6-(hydroxymethyl)picolinaldehyde **A36**



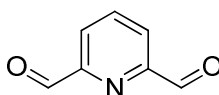
Chemical Formula: C₇H₇NO₂
Molecular Weight: 137,14

Yield : 40%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 4.84 (s, 2H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.76-7.92 (m, 2H), 10.03 (s, 1H).

Data were in accordance with literature. See Artali, R.; Botta, M.; Cavallotti, C.; Giovenzana, G. B.; Palmisanoe, G.; Sisti, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2441–2447.

pyridine-2,6-dicarbaldehyde **A37**



Chemical Formula: C₇H₅NO₂
Molecular Weight: 135,12

Yield : 60%

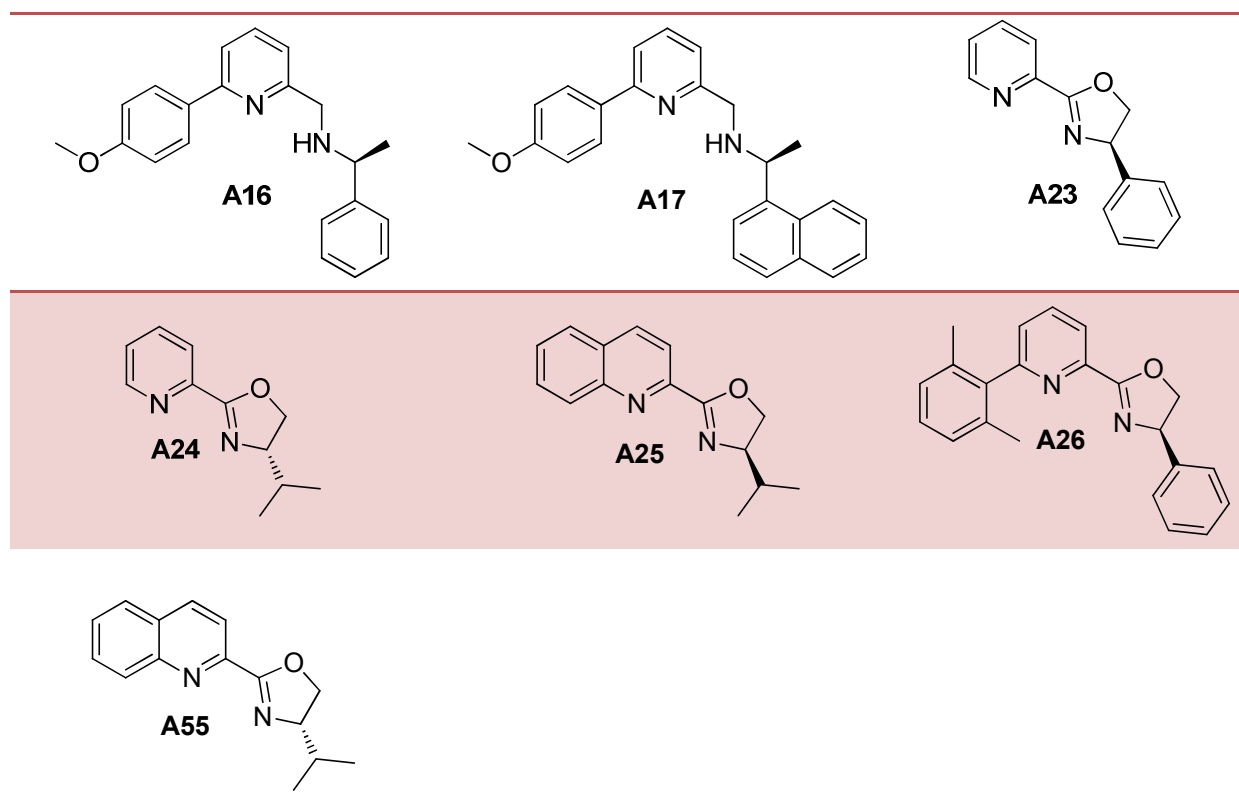
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.03-8.24 (m, 2H), 10.15 (s, 1H).

Data were in accordance with literature. See Hicks, R. G.; Koivisto, B. D.; Lemaire, M. T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1887–1890.

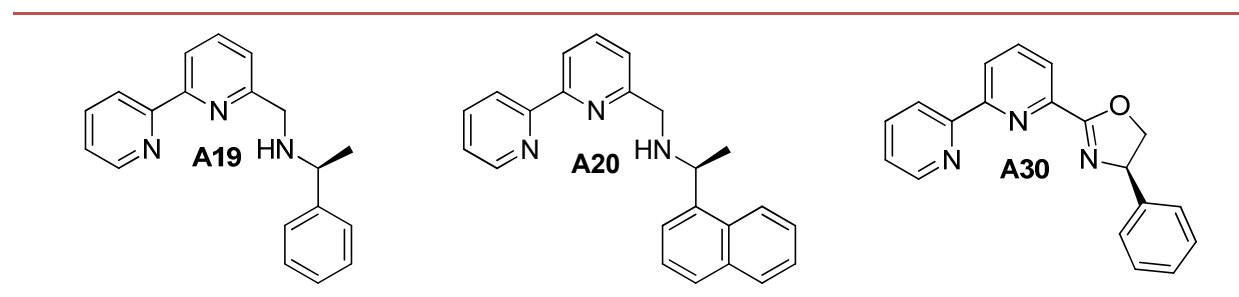
EVALUATION DES SYSTEMES CATALYTIQUES

Dans ce chapitre nous évaluerons les propriétés catalytiques des ligands, préparés au cours des sections précédentes. Ces derniers seront associés au Pd, au Cu et au Zn pour promouvoir la formation de liaisons C-C dans les réactions de Suzuki-Miyaura, couplage oxydant et addition nucléophile. La **Figure 15** regroupe les ligands par famille en tenant compte d'un mode de coordination potentiel.

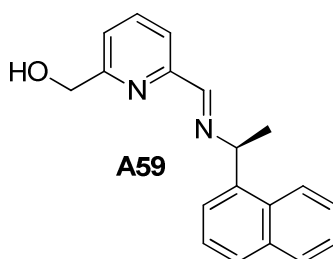
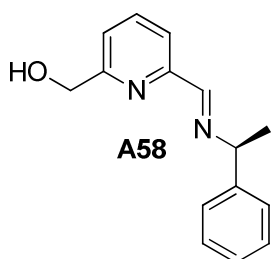
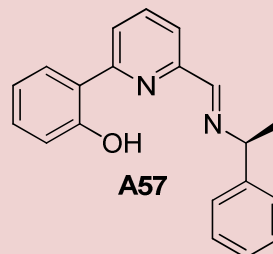
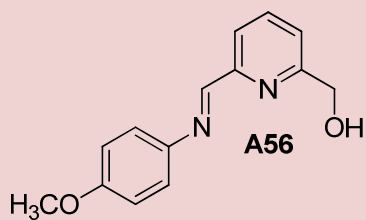
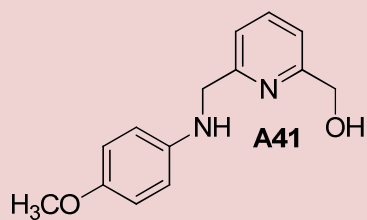
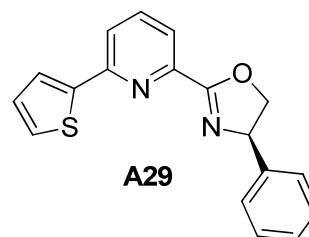
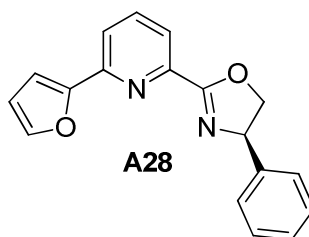
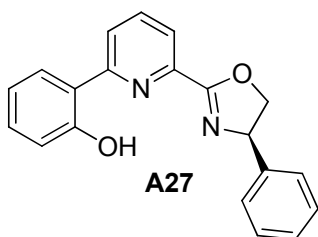
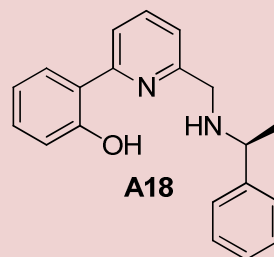
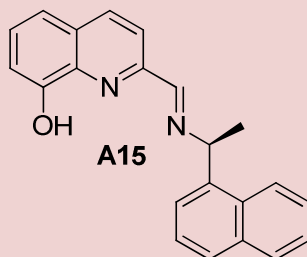
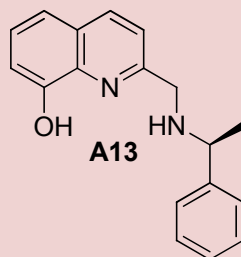
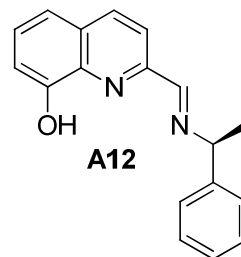
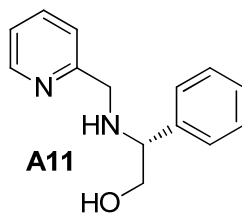
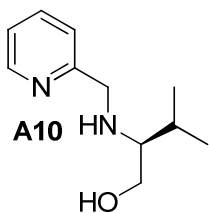
Famille de ligands *N,N*



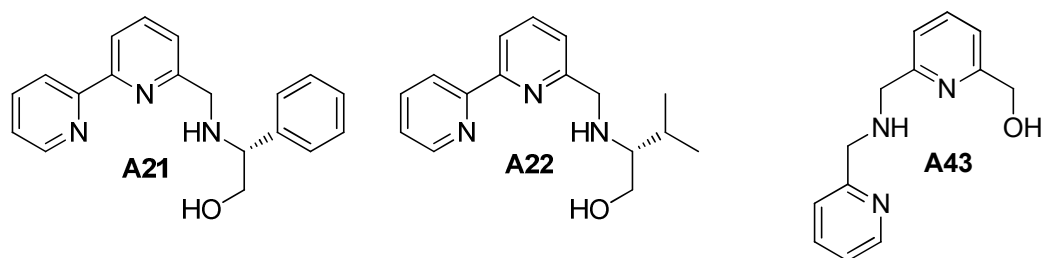
Ligands *N,N,N*



Ligands N,N,X : (avec $X = O$, ou $X = S$)



Ligands *N,N,N,O*



Ligand *N,N,O,O*

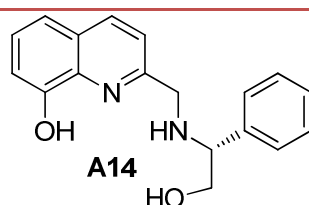


Figure 15: Familles de ligands synthétisés classées par mode de coordination potentiel.

Nous avons ciblé principalement des réactions atroposélectives telles que le couplage oxydant au cuivre ou le couplage de Suzuki-Miyaura, dans le contexte d'un accès à des motifs binaphtyliques.

L'atropoisomérisation se définit comme un empêchement à la rotation autour d'une liaison C-C. Ce phénomène requiert la présence d'au moins trois substituants encombrants installés en *ortho* et *ortho'* d'un axe biaryle (**Schéma 35**). Dans cette série, le niveau de difficulté pour l'obtention des cibles est croissant, de gauche à droite.

La configuration absolue de ces édifices est un enjeu majeur en synthèse asymétrique. Les ligands BINOL ou BINAP, par exemple, sont de parfaits représentants de cette famille. De plus, de nombreux produits naturels présentent une chiralité axiale basée sur un cœur biarylique¹.

¹ Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563-639.

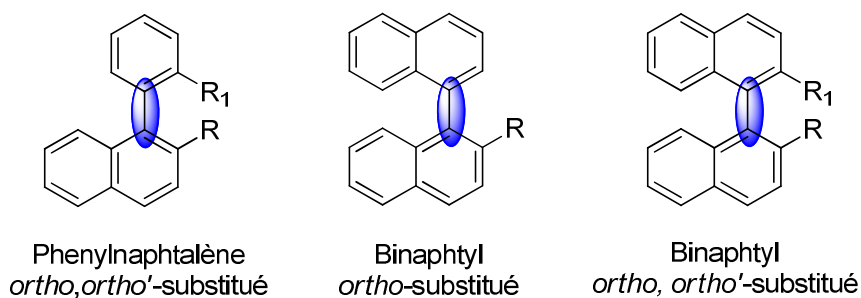


Schéma 35: Exemple de composés biaryles, binaphtyles *ortho* ou *ortho,ortho'*-substitués.

Pour que ces espèces soient configurationnellement stables à température ambiante, c'est à dire, qu'elles possèdent un temps de demi-vie d'au moins 1000 secondes, elle doivent posséder une enthalpie libre de réaction d'activation (correspondant à la racémisation), $\Delta G_{r(300K)}^\ddagger$, supérieure à $93,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ².

I-Couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif.

I-1-Généralités.

Dans le chapitre précédent, nous avons principalement ciblé les réactions catalytiques promues par les ligands pma, et notamment leur application potentielle au couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif. Cette transformation asymétrique, a émergé au début des années 2000 et connaît aujourd'hui un essor grandissant. Nous nous proposons dans cette section, de dresser un bilan par classe de ligands utilisés pour promouvoir cette réaction.

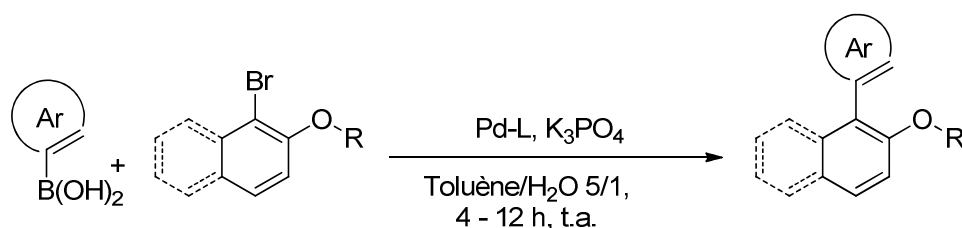
I-2-Cibles binaphtyliques.

L'homochiralité induite lors de la formation de la liaison C-C d'un motif binaphtylique reste un défi dans lequel le choix des partenaires de couplage est primordial. De manière générale, les acides boroniques se révèlent peu encombrés et sont substitués par des groupements donneurs. Les partenaires de couplages iodés et bromés sont classiquement utilisés. Les sections suivantes regroupent les résultats de la littérature par classe de ligand: phosphorés, ferrocényles, azotés, mixtes et carbéniques. Les combinaisons catalytiques qui utilisent ces ligands se sont révélées les plus performantes.

² Bringmann, G.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5384-5427.

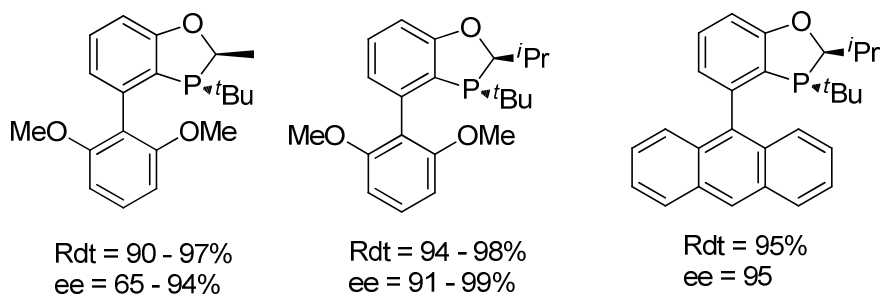
I-2-1-Ligands Phosphorés.

Certains ligands monophosphorés ont montré une activité et une sélectivité intéressante lors du couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif. A titre d'exemple, les ligands de l'équipe de Tang³ ont démontré une efficacité notable en terme de rendements et d'excès énantiomériques sur plusieurs cibles biaryliques et binaphtyliques *ortho*-condensées. Il est à noter que les sélectivités les plus élevées ont été obtenues avec un groupement R encombré (**Schéma 36**), et des systèmes catalytiques capables d'effectuer les réactions à température ambiante.



Ar = naph, 2-CHO-Ph, 2-Ph-Ph...

R = -CO-*t*Bu, -COPh, -CO-1-naph, -P(O)Ph₂...



Tang

Schéma 36: Ligands monophosphorés de Tang.

Les ligands phosphorés de Godard et Claver⁴ ont montré des conversions satisfaisantes mais de faibles sélectivités (**Schéma 37**):

³ Xu, G.; Fu, W.; Liu, G.; Senanayake, C. H.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 570-573.

⁴ Castillo, A. B.; Perandones, B. F.; Zangrando, E.; Gladiali, S.; Godard, C.; Claver, C. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *743*, 31-36.

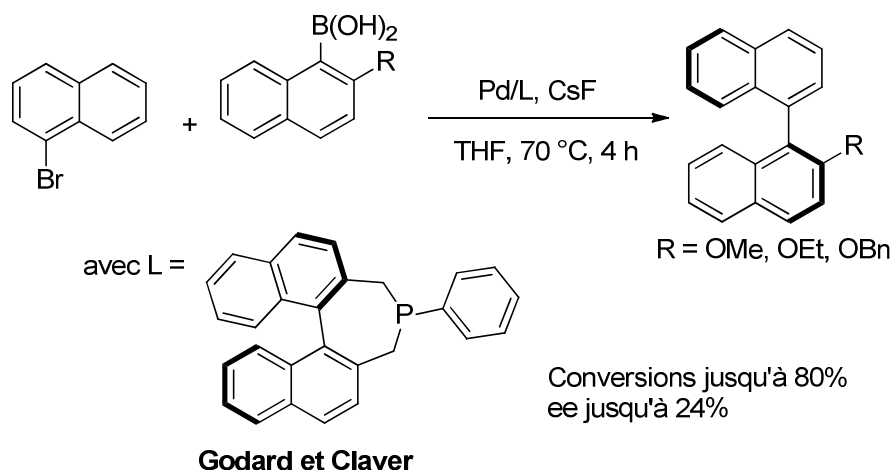


Schéma 37: Optimisation du système catalytique de Godard et Claver.

Des ligands biphosphorés à motif BINAP⁵ ont également été utilisés, pour l'accès au 2-methoxy-1,1'-binaphtalène. Les résultats (rendements et excès énantiomériques) sont très fortement dépendants des conditions et des phosphines utilisées PCy₂ ou PPh₂ (**Schéma 38**).

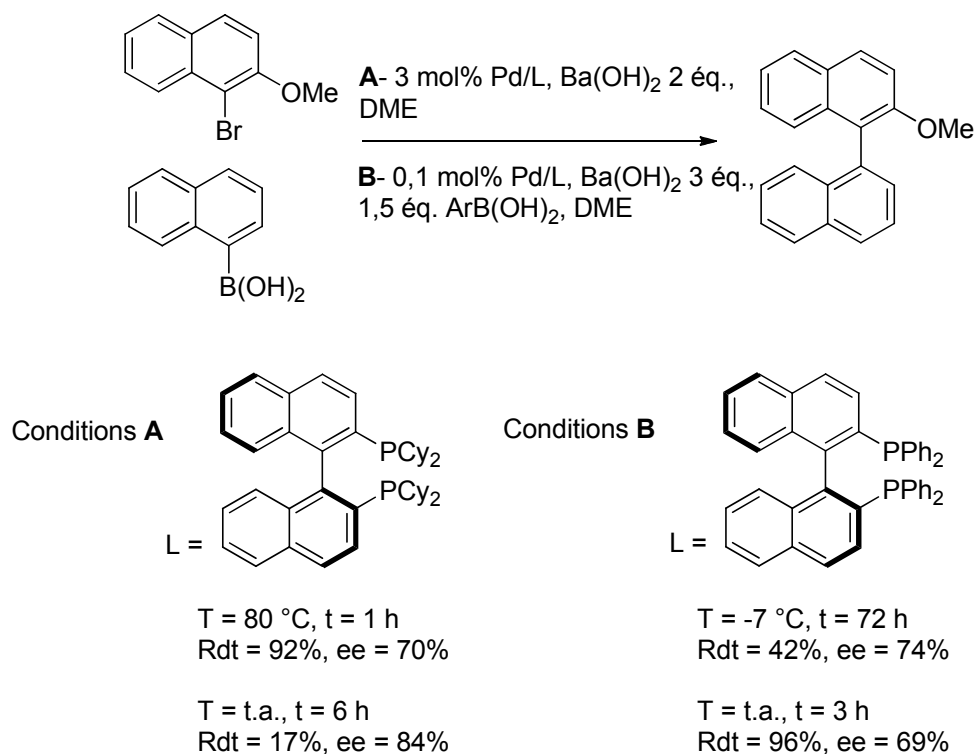


Schéma 38: Efficacité des ligands dérivés du BINAP pour le couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif.

⁵ (a) Mikami, K.; Miyamoto, T.; Hatano, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2082-2083. (b) Sawai, K.; Tatumi, R.; Nakahodo, T.; Fujihara, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6917-6919.

Si les excès énantiomériques varient de 69 à 84% dans cette transformation, les rendements sont très largement dépendants du couple ligand / température. En effet, plus la température est élevée, plus la transformation est rapide, amenant de meilleurs rendements, mais une sélectivité moindre.

L'un des éléments cruciaux pour le choix d'un système catalytique réside également dans la possibilité d'utiliser les deux énantiomères d'un ligand pour induire le transfert de chiralité. Le BINAP est donc de ce point de vue un ligand robuste.

L'équipe de Françoise Colobert a démontré que cette sélectivité pouvait également dépendre du ratio métal/ligand introduit dans le milieu (**Tableau 9**)⁶.

Entrée	Pd	Solvant	Ligand	Ligand/Pd	Temps	Rendement	ee
1	Pd(OAc) ₂	DME	(R)- BINAP	0,85	6	84%	22%
2	Pd(OAc) ₂	DME	(R)- BINAP	1,28	6	86%	29%
3	Pd(OAc) ₂	DME	(R)- BINAP	3,1	6	19%	20%

Tableau 9: Effet du ratio ligand/Pd sur la sélectivité.

En effet, pour cette transformation le ratio 1/1,28 semble optimal pour l'obtention de la cible alors que la saturation du Pd par 3 ligands mène à une baisse significative des données chiffrées obtenues.

I-2-2-Ligands ferrocényles.

Les ligands ferrocényles ont également été utilisés pour promouvoir des réactions catalytiques asymétriques, comme des couplages de Kumada-Corriu atroposélectifs⁷. Ces derniers permettent d'assembler deux briques moléculaires au départ d'un dérivé halogéné et d'un

⁶ Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E.; Obringer, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 659-665.

⁷ Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Kiyoi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8153-8156.

réactif de type Grignard, en présence d'un complexe de nickel ou de palladium. Compte-tenu des limitations occasionnées par le couplage de Kumada (sous-produits et chimiocompatibilité restreinte), le couplage de Suzuki-Miyaura s'est présenté comme une alternative intéressante. Cammidge a réalisé au début des années 2000, le premier couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique en utilisant des ligands ferrocényles⁸. Il a réussi à obtenir de bonnes sélectivités pour des cibles binaphtyles *ortho*, et *ortho*, *ortho'*-substituées, allant jusqu'à 85% d'excès énantiomériques (**Schéma 39**).

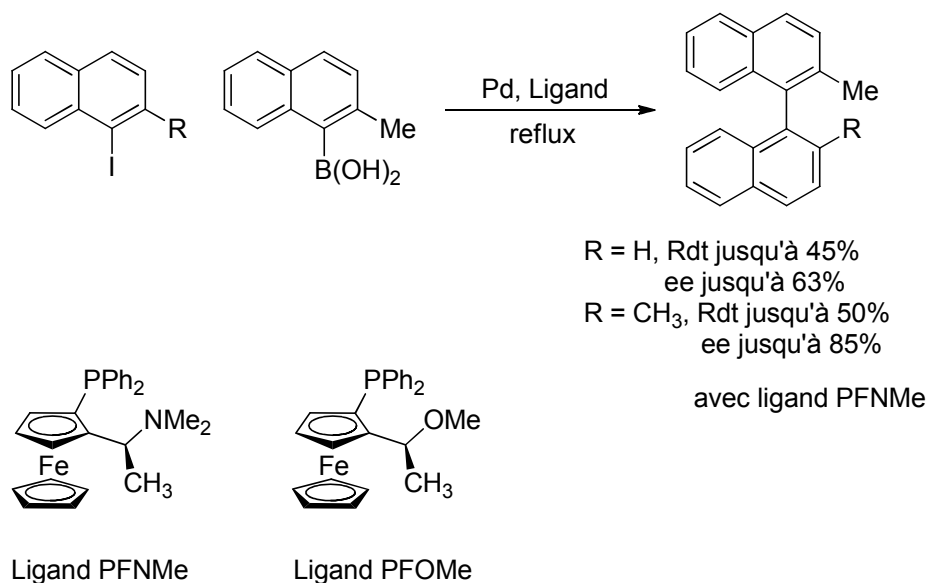


Schéma 39: Utilisation de ligands ferrocényles pour le couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif.

Si le ligand PFOMe a été utilisé dans les couplages de Kumada atroposélectifs, en offrant de très hautes sélectivités, ce ligand se révèle moins performant dans le couplage de Suzuki-Miyaura (bons rendements mais excès énantiomériques de 2 à 14%). Le ligand PFNMe, quant à lui, accroît de manière significative les sélectivités. Espinet⁹ montre son efficacité pour promouvoir des réactions de couplages de Suzuki-Miyaura atroposélectives assistées par micro-ondes, à 100°C. Pour des cibles binaphtyliques *ortho*, *ortho'*-substituées, un excès énantiomérique de 70% est observé.

⁸ (a) Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Chem. Commun.* **2000**, 1723-1724. (b) Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Tetrahedron* **2004**, 60, 4377-4386.

⁹ Genov, M.; Almorin, A.; Espinet, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 625-627.

Des ligands ferrocényles dérivés ont été synthétisés, et testés, mais se sont révélés moins performants (**Figure 16**)¹⁰.

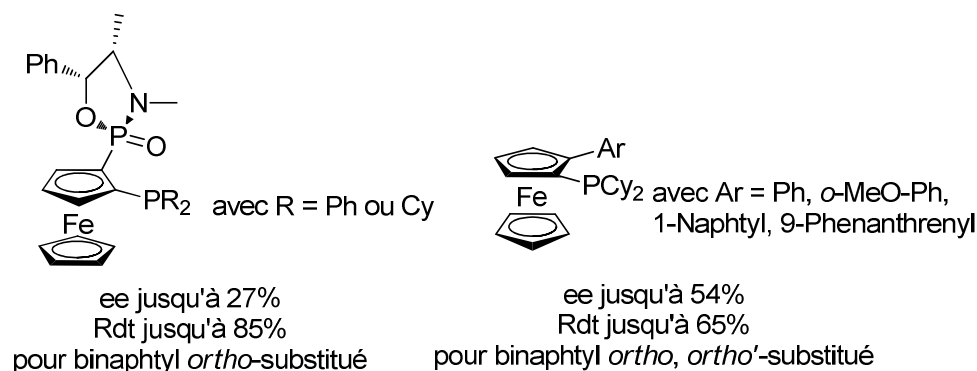


Figure 16: Exemples de ligands ferrocényles utilisés.

I-2-3-Ligands Azotés.

De manière intéressante, Lassaletta a développé une nouvelle famille de ligand, qui repose sur un motif bis-hydrazone chiral de symétrie C_2 ¹¹. Ces ligands représentent de très bons compromis, entre activité et contrôle stéréochimique, puisque pour certaines structures, les rendements et les sélectivités se sont avérés excellents (**Schéma 40**). Les excès énantiomériques sont meilleurs lorsque la réaction est effectuée à 20°C, moyennant un temps de réaction plus long.

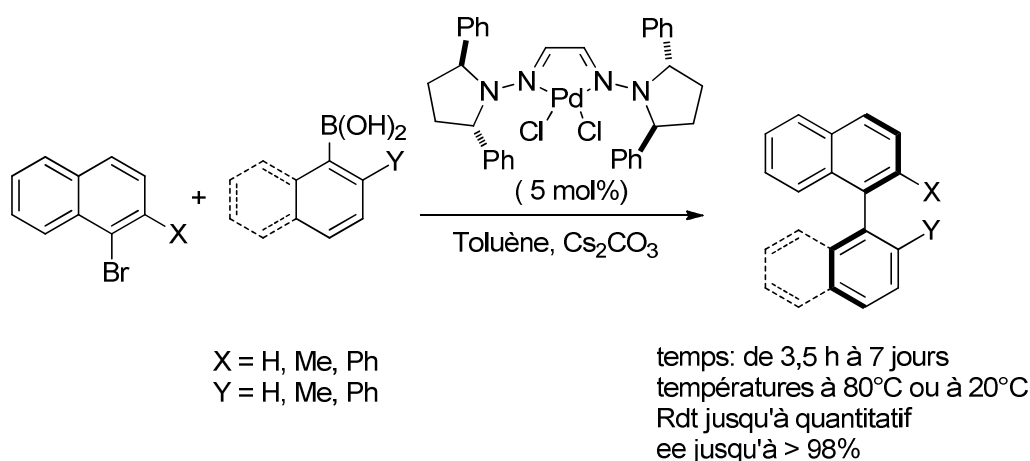


Schéma 40: Ligand bishydrazone à symétrie C_2 de mode de coordination N,N .

¹⁰ (a) Jensen, J. F.; Johannsen, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3025-3028. (b) Vinci, D.; Martins, N.; Saidi, O.; Basca, J.; Brigas, A.; Xiao, J. *Can. J. Chem.* **2009**, 87, 171-175.

¹¹ Bermejo, A.; Ros, A.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15798-15799.

Cette section est complétée par les ligands de mode de coordination *C,N* ou *C,N,N*. Outre les pma présentées au chapitre précédent, Dunina¹², Gong et Song¹³, et Iwasa¹⁴ ont synthétisé des ligands imino-*paracyclophane*, pyridine-oxazoline et phenyl-bisoxazolines respectivement (**Figure 17**), qui ont permis l'élaboration de cibles binaphtyles *ortho*-substituées énatioenrichies, avec des sélectivités modérées à bonnes.

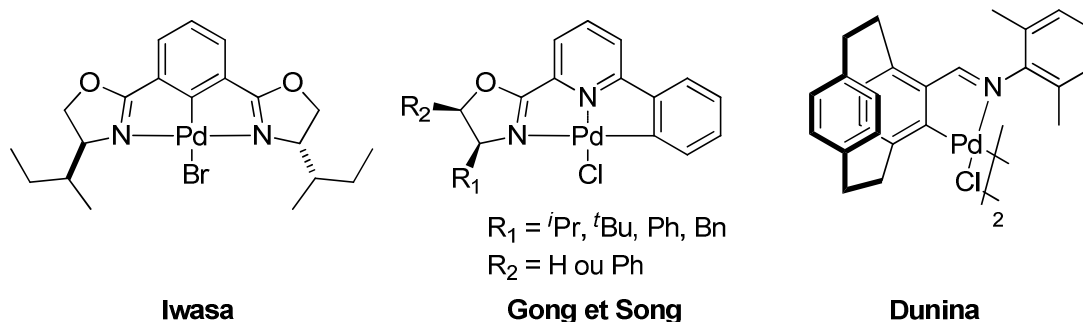


Figure 17: Divers ligands de mode de coordination *C,N,N* et *C,N* appliqués au couplage de Suzuki-Miyaura.

I-2-4-Ligands Mixtes.

Dans cette famille ne seront pris en compte que les ligands ayant au moins une dent phosphorée et une dent azotée. A titre d'exemple, nous pouvons présenter les travaux de Buchwald au début de l'ère du couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique¹⁵. L'utilisation du ligand KenPhos a permis d'obtenir diverses cibles binaphtyloxyliques *ortho*-substituées, dont la meilleure sélectivité est présentée ci-dessous (**Schéma 41**).

¹² Gorunova, O. N.; Livantsov, M. V.; Grishin, Y. K.; Ilyin Jr. M. M.; Kochetkov, K. A.; Churakov, A. V.; Kuz'mina, L. G.; Khrustalev, V. N.; Dunina, V. V. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 737, 59-63.

¹³ Wang, T.; Hao, X.-Q.; Huang, J.-J.; Wang, K.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Organometallics* **2014**, 33, 194-205.

¹⁴ Takemoto, T.; Iwasa, S.; Hamada, H.; Shibatomi, K.; Kameyama, M.; Motoyama, Y.; Nishiyama, H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3397-3401.

¹⁵ (a) Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12051-12052. (b) Shen, X.; Jones, G. O.; Watson, D. A.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11278-11287.

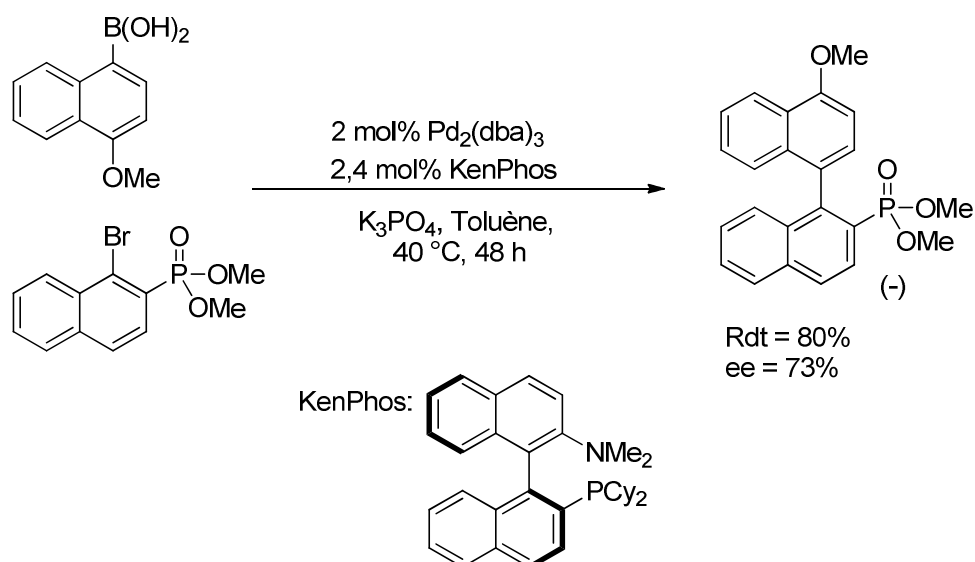
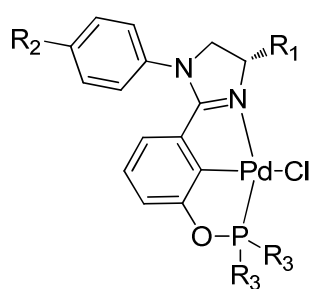


Schéma 41: Ligand KenPhos utilisé pour le couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique.

D'autres ligands mixtes, ont depuis été synthétisés, notamment par Gong et Song¹⁶, mais ils se sont avérés moins efficaces. En effet, le 2-methoxy-1,1'-binaphtalène a été obtenu avec de bons rendements, mais des excès énantiomériques ne dépassant pas 27%. Pour cette dernière famille de ligands la présence de substituants phényles sur l'atome de phosphore semble être bénéfique aux compromis catalytiques (**Figure 18**). L'équipe de Guiry¹⁷ a synthétisé des ligands mixtes à motif aminophosphine-oxazoline, donnant des excès énantiomériques modestes atteignant 46%, malgré des conditions de réaction douces menant à l'obtention du 2-méthyl-1,1'-binaphtalène.

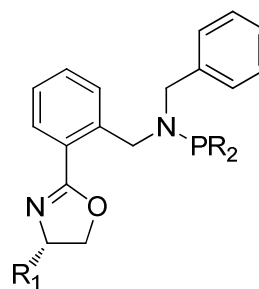
¹⁶ (a) Zhang, B.-S.; Wang, W.; Shao, D.-D.; Hao, X.-Q.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Organometallics* **2010**, *29*, 2579-2587. (b) Niu, J.-L.; Hao, X.-Q.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Dalton Trans* **2011**, *40*, 5135-5150.

¹⁷ Bronger, R. P. J., Guiry, P. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 1094-1102.



Gong et Song

avec $R_1 = i\text{Pr, Bn ou } t\text{Bu}$
 $R_2 = \text{OMe, H ou Me}$
 $R_3 = \text{Ph ou } i\text{Pr}$



Guiry

avec $R_1 = \text{Me, } i\text{Pr, Bn}$

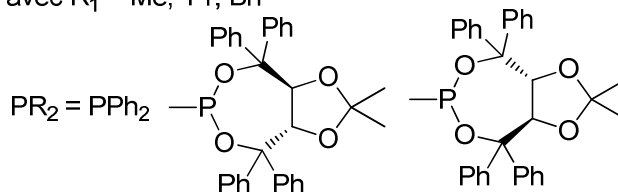


Figure 18: Ligands mixtes synthétisés par Gong et Song¹⁶ et Guiry¹⁷.

Un exemple très récent de Lassaletta, montre l'efficacité d'un ligand mixte *N,P*. Ce dernier repose sur l'association d'une phosphine et d'un motif hydrazone à symétrie C_2 permettant l'obtention de diverses cibles biaryliques ou binaphtyliques¹⁸. La **Figure 19** montre les différentes structures obtenues après couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif. Les excès énantiomériques s'avèrent être satisfaisants car tous supérieurs à 70%, et les rendements sont globalement très bons compris entre 30 et 97%.

¹⁸ Ros, A.; Estepa, B.; Bermejo, A.; Álvarez, E.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4740-4750.

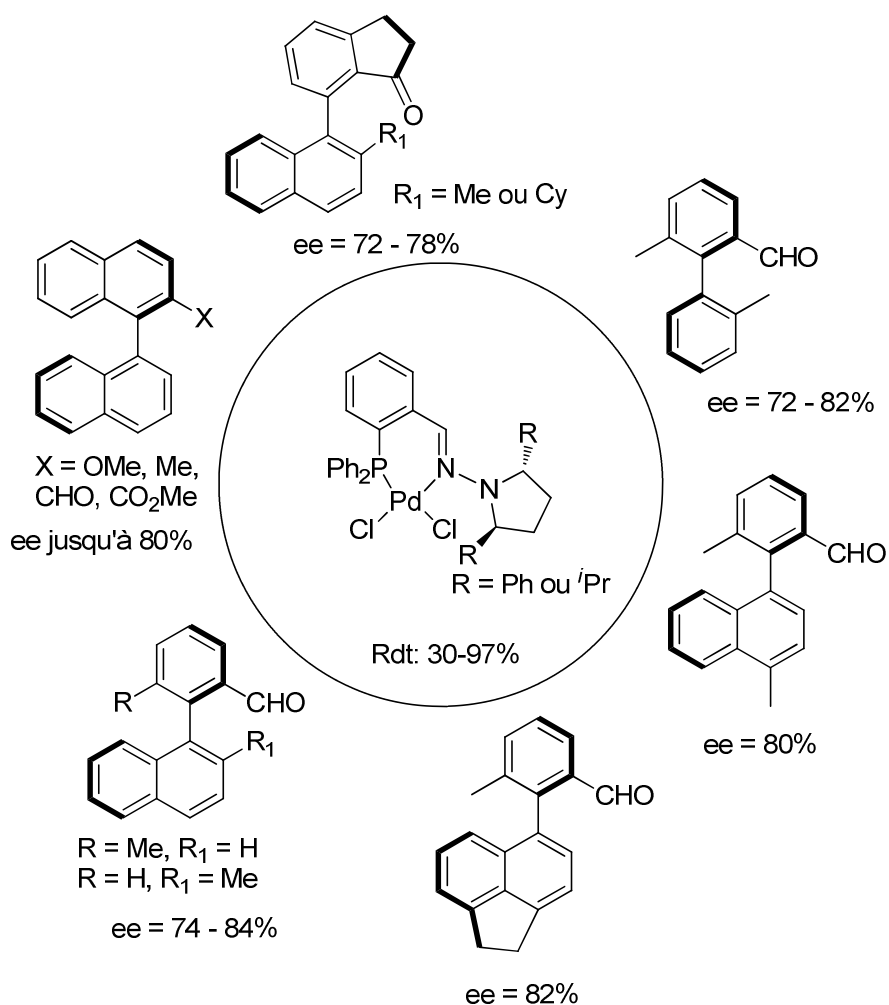


Figure 19: Efficacité du ligand de mode de coordination *P,N* de Lassaletta dans diverses réactions de couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectives.

I-2-5-Ligands carbéniques.

Ayant émergée depuis 2010, une dernière famille de ligands a été appliquée au couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif. Il s'agit de ligands NHC (*N-heterocyclic carbene*). Ces ligands se sont révélés efficaces pour mener à des cibles binaphtyliques *ortho*-substituées, avec de bons rendements. Les plus probants sont des analogues du PEPPSI¹⁹, avec des sélectivités pouvant atteindre 80% (**Schéma 42**).

¹⁹ Benhamou, L.; Besnard, C.; Kündig, E. P. *Organometallics* **2014**, 33, 260-266.

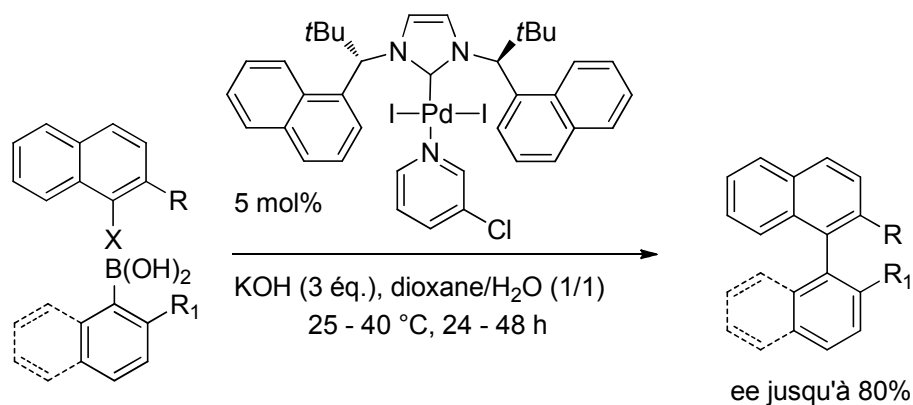


Schéma 42: Ligand chiral de type PEPPSI appliqué au couplage de Suzuki-Miyaura.

D'autres ligands NHC ont été utilisés, pour promouvoir cette réaction, mais se sont avérés moins performants. Il s'agit de ligands synthétisés par les équipes de Zhang²⁰, et de Hong²¹ (**Figure 20**).

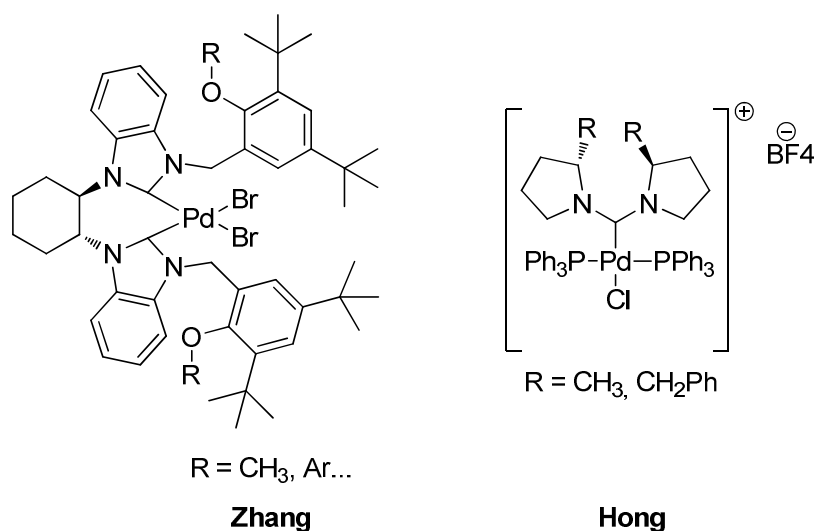


Figure 20: Exemple de ligands NHC utilisés pour le couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif.

Un exemple de ligand plus exotique est répertorié, conjuguant NHC et groupement ferrocényle²². Ces ligands ont permis l'obtention de binaphtyles *ortho*-substitués avec de très

²⁰ (a) Li, Y.; Tang, J.; Gu, J.; Wang, Q.; Sun, P.; Zhang, D. *Organometallics* **2014**, 33, 876-884. (b) Shigeng, G.; Tang, J.; Zhang, D.; Wang, Q.; Chen, Z.; Weng, L. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 700, 223-229.

²¹ Snead, D. R.; Inagaki, S.; Abboud, K. A.; Hong, S. *Organometallics* **2010**, 29, 1729-1739.

²² Debono, N.; Labande, A.; Manoury, E.; Daran, J.-C.; Poli, R. *Organometallics* **2010**, 29, 1879-1882.

bons rendements conjugués à une charge catalytique faible, mais des sélectivités modestes voisines de 40% (**Schéma 43**).

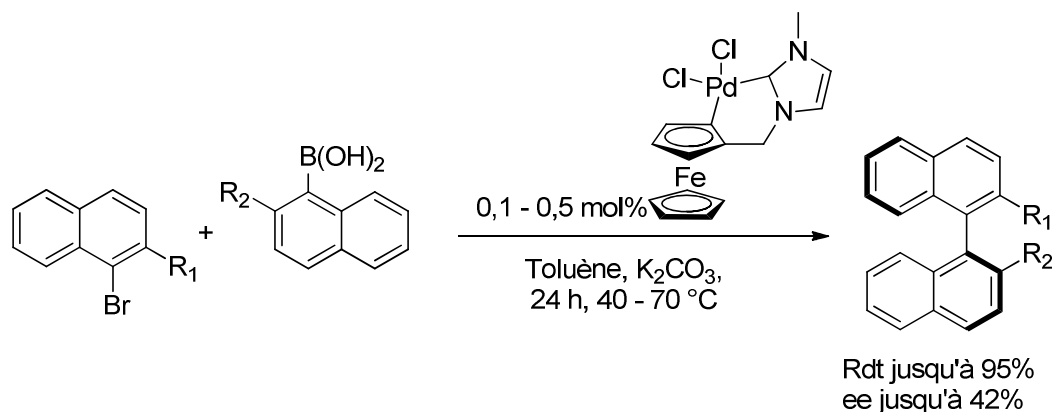


Schéma 43: Utilisation d'un ligand NHC-ferrocényle promouvant la couplage de Suzuki-Miyaura.

I-2-6-Ligand à enveloppe concave chiral.

Ce dernier exemple montre le premier couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif dont le système catalytique est basé sur l'utilisation de ligands "*diènes*" chiraux²³. L'architecture 3D en forme d'enveloppe du ligand permet de générer un complexe de palladium très attractif. Les conditions expérimentales sont douces, permettant d'effectuer la réaction à température ambiante. Le système catalytique présente un compromis très satisfaisant puisque des très bons excès énantiomériques et rendements sont obtenus avec une charge catalytique raisonnable. L'ajout de 15 mol% de ligand seul en complément du catalyseur semble accroître les rendements et les sélectivités (**Schéma 44**).

²³ Zhang, S.-S.; Wang, Z.-Q.; Xu, M.-H.; Lin, G. Q. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5546-5549.

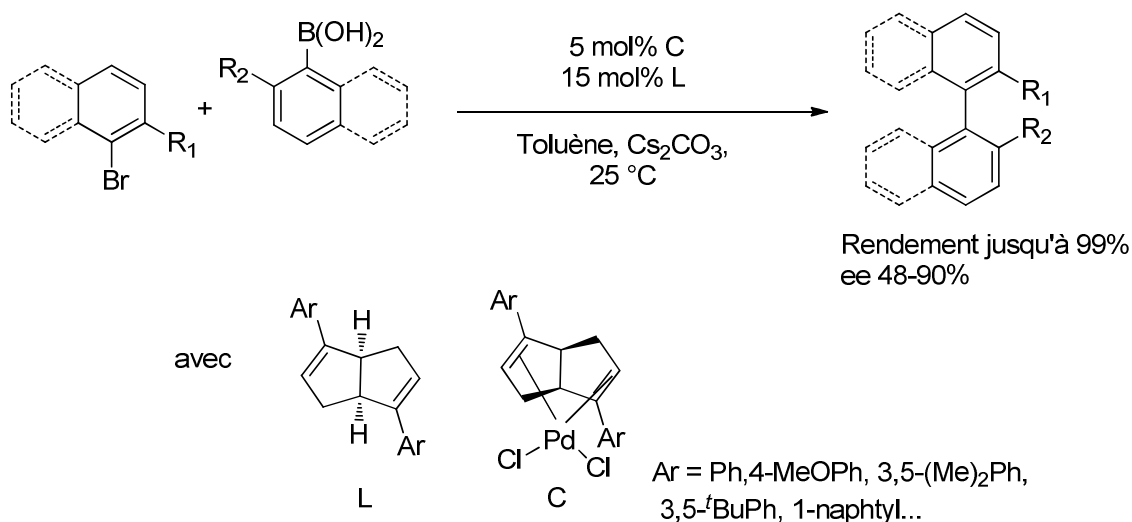
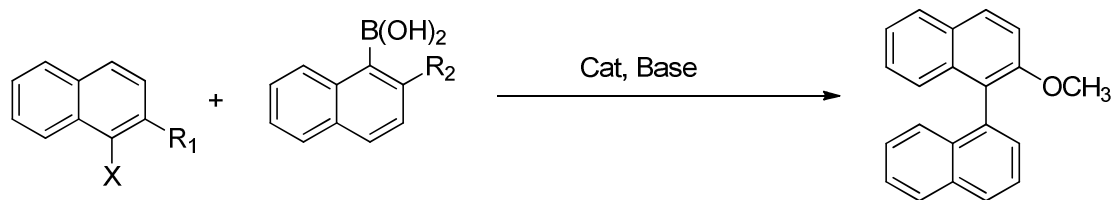


Schéma 44: Ligands enveloppes chiraux et leurs complexes de palladium appliqués au couplage de Suzuki-Miyaura.

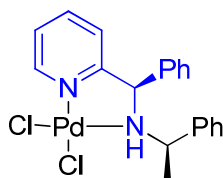
I-3-Bilan et cas particulier du 2-methoxy-1,1'-binaphtalène.

Le rapide bilan de la littérature sur la réaction de Suzuki-Miyaura atroposélective montre que plusieurs compromis séduisants ont été décrits. La communauté scientifique dispose de plusieurs outils catalytiques pour effectuer cette transformation. L'accès conjoint à de très bons rendements et excès énantiomériques est également dépendant de la cible. Bien entendu, plus celle-ci est substituée sur les positions 2 et 2', plus cette réaction s'avère délicate à effectuer. La gestion de cette réaction dépend donc de multiples paramètres. Certains arguments mis en avant par les auteurs pour un système catalytique (augmentation du ratio ligand / métal) s'avère préjudiciable pour un autre système catalytique. La rationalisation des données de la littérature se révèle donc difficile.

Le cas particulier du 2-methoxy-1,1'-binaphtalène sert très souvent de réaction modèle pour l'évaluation de l'efficacité de systèmes catalytiques. Pour cette réaction précise, le **Schéma 45** rassemble les meilleurs compromis issus de la littérature.

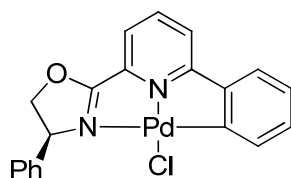


Si $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{H}$
 Si $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OMe}$



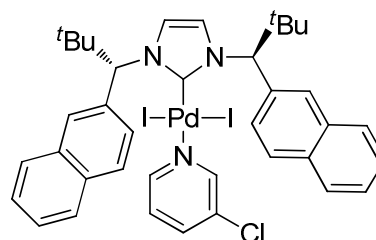
Conversion = 100 %
 Rdt = 75 %
 ee = 40 %

Prim 2011



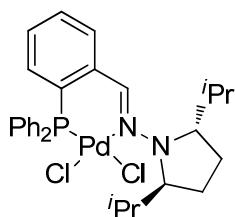
Rdt = 47%
 ee = 52%

Gong et Song 2014



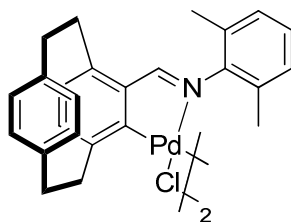
Rdt = 90%
 ee = 64%

Kündig 2014



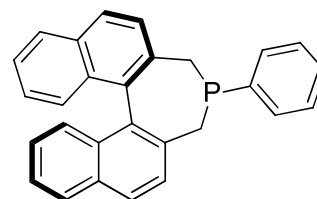
Rdt = 90%
 ee = 80%

Lassaletta 2012



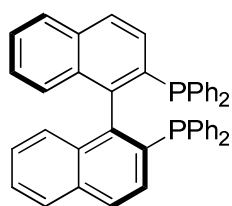
Rdt = 38%
 ee = 53%

Dunina 2013



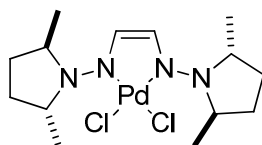
Rdt = 15%
 ee = 24%

Godard et Claver 2013



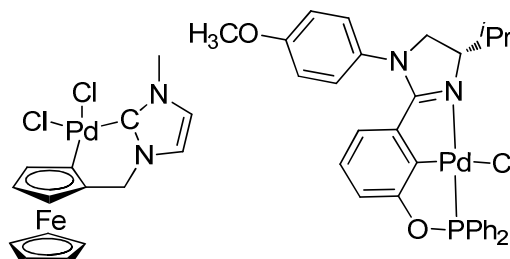
Rdt = 42%
 ee = 74%

Fujihara 2008



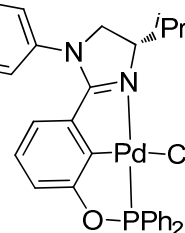
Rdt = 61%
 ee = 90%

Lassaletta 2008



Rdt = 95%
 ee = 35%

Poli 2010



Rdt = 92%
 ee = 26%

Gong et Song 2010

Schéma 45: Ligands utilisés permettant l'obtention du 2-methoxy-1,1'-binaphtalène de manière sélective.

La section suivante est dédiée à l'évaluation des propriétés catalytiques des ligands pma modifiés dans le cadre de la réaction de Suzuki-Miyaura sur une cible binaphtylique *ortho*-substituée.

II-Application de nos systèmes catalytiques: Couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif.

Les conditions du couplage de Suzuki-Miyaura utilisées sont identiques à celles décrites par notre laboratoire²⁴. L'utilisation de deux équivalents d'acide boronique et de quatre équivalents de base sont requises dans les conditions expérimentales optimisées. Le système catalytique est formé *in-situ* avec une charge catalytique atteignant 5 mol %. Notre objectif est d'évaluer les modulations stériques et électroniques apportées au motif pma initial dans la réaction modèle de formation du 2-methoxy-1,1'-binaphtalène.

Les premiers essais catalytiques sont présentés ci-dessous. La RMN du proton s'est avérée un outil très utile pour déterminer les ratios entre chaque espèce présente dans le milieu réactionnel à l'issue de la réaction soit **A60**, **A61** et le réactif halogéné. En effet ces trois espèces sont susceptibles d'être présentes au cours de la réaction de couplage. Les groupes méthoxy présents sur chacune d'elles sont clairement identifiables par leurs déplacements chimiques clairement identifiés (3,77; 3,94; 4,05 ppm respectivement).

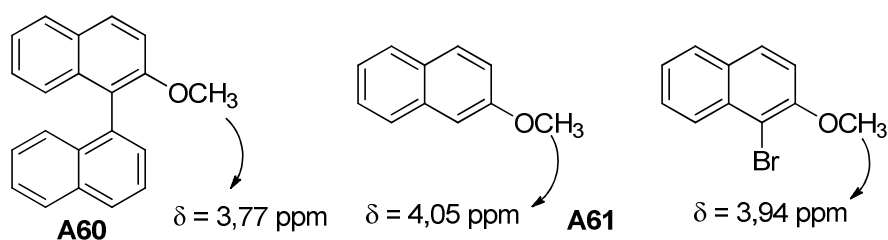
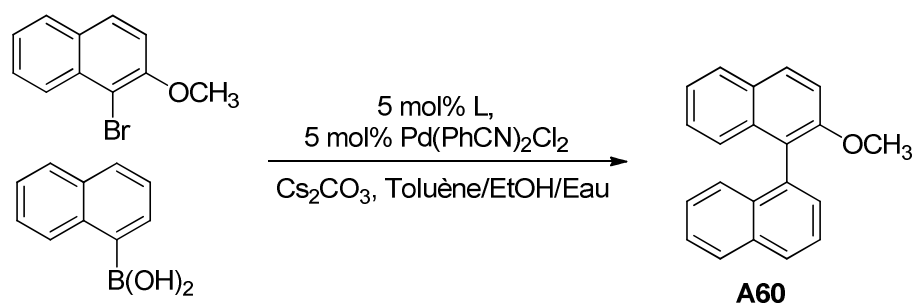


Figure 21: Déplacement chimique du groupe méthoxy, en RMN du proton, de chaque structure potentiellement présente à l'issue de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura.

²⁴ Grach, G.; Pieters, G.; Dinut, A.; Terrasson, V.; Medimagh, R.; Bridoux, A.; Razafimahaleo, V.; Gaucher, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Prim, D.; Gil, R.; Planas, J.-G.; Vinas, C.; Thomas, I.; Roblin, J.-P.; Troin, Y. *Organometallics* **2011**, 30, 4074-4086.

La conversion prend en compte la formation de la cible binaphtylique *ortho*-substituée **A60**, et celle de produit déshalogéné **A61**, produit secondaire résultant probablement d'une étape de transmétallation trop lente.



Entrée	Ligand	Famille	Temps (h)	T(°C)	Conversion (%)	Rendement (%)	ee (%)
1	A56	N,N,O	18	80	72	45	/
2	A56	N,N,O	18	65	55	36	/
3	A41	N,N,O	22	80	19	0	/
4	A29	N,N,S	144	80	62	14	10
5	A43	N,N,N,O	18	70	47	14	/
6	A16	N,N	24	80	60	19	10
7	A17	N,N	24	80	40	30	8
8	A23	N,N	15	80	84	34	21
9	A19	N,N,N	15	80	34	21	7
10	A30	N,N,N	15	80	15	0	/

Tableau 10: Essais concernant le couplage de Suzuki-Miyaura.

La première partie du travail a été de tester les ligands de type amino-alcool pyridine, obtenus dans le chapitre précédent. Les ligands **A56**, **A41** (N,N,O) et **A43** (N,N,N,O) sont achiraux, et permettent d'ajuster le paramètre température de la réaction de couplage (**Tableau 10**). Ce paramètre est important puisqu'une baisse de 15°C (comparaison des entrées 1 et 2) s'accompagne d'une baisse de la conversion pour un même temps de réaction. Les ligands **A41** et **A43** (entrées 3 et 5) se sont montrés quant à eux, décevants, avec une conversion limitée, et une majorité de produit secondaire **A61** obtenu, au détriment du produit de couplage **A60**.

A l'issue de ces premiers résultats, nous avons émis l'hypothèse que le groupement hydroxyle situé sur ces ligands était responsable du faible rendement / conversion observé. Nous avons alors testé des ligands pma 2,6-bisfonctionnalisés. Les ligands **A16** et **A17** (N,N) (entrées 6 et

7) possèdent un groupement anisole substituant la position 6 de la pyridine ce qui conduit à une augmentation de la contrainte stérique et de la rigidité par rapport aux plateformes pma existantes déjà testées dans cette réaction. Pour un même temps de réaction, la conversion est moindre avec le ligand **A17**. Mais de manière intéressante elle conduit à la formation plus sélective du produit de couplage **A60**. Dans les deux cas, cependant, les excès énantiomériques restent modestes, atteignant 10%. Cet encombrement et/ou rigidité additionnel semble être préjudiciable aux sélectivités.

Le ligand **A19** (*N,N,N*) substitué par une pyridine en position 6 se révèle encore moins efficace que son homologue arylé **A16** (entrée 9). En effet, l'augmentation de la contrainte additionnée de la présence d'un second motif pyridine s'avère être au détriment de l'efficacité totale.

Devant ces résultats peu satisfaisants, nous avons donc décidé d'utiliser une structure plus simple, une pma à bras cyclique **A23** (*N,N*), qui s'est révélée plus efficace (entrée 8), conduisant à une conversion de 84%, un rendement de 34% et un excès énantiomérique de 21%.

Les ligands **A30** et **A29** ont également été testés, ces ligands sont des analogues de **A23**. Leur structure est complétée par un groupement pyridine **A30** (*N,N,N*) ou thiophène **A29** (*N,N,S*). Le ligand **A30** apparaît comme inefficace pour promouvoir cette réaction (entrée 10). Le ligand **A29** semble être peu actif puisque 144 heures ont été nécessaires pour mener à 62% de conversion pour seulement 14% de rendement (entrée 4). La sélectivité est plus faible (10% d'excès énantiomérique) qu'avec l'utilisation du ligand **A23**, montrant qu'une dent additionnelle et qu'un encombrement supplémentaire en position 6, ne semble pas être favorable à cette transformation.

III-Relation structure /activité des ligands pma appliqués au couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif.

En parallèle de ces premiers essais catalytiques appliqués au couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif, en collaboration avec le docteur Farjon à Orsay (ICMMO-Université Paris-Sud 11), nous avons adapté un outil analytique permettant de visualiser la réactivité des ligands pma en solution²⁵. Cet outil est la corrélation hétéronucléaire ^1H - ^{15}N , et s'avère particulièrement efficace pour l'estimation de la contribution des substituants avoisinants les atomes d'azote par l'analyse de la variation des déplacements chimiques entre les complexes de palladium formés et les ligands parents. Nous avons choisi, comme expérience RMN 2D, une corrélation hétéronucléaire car la RMN ^{15}N est difficilement réalisable, de par la faible abondance isotopique naturelle du ^{15}N (0,36%) et ses temps de relaxation élevés.

L'étude RMN est appliquée à une réaction modèle, le couplage du Suzuki-Miyaura atroposélectif permettant d'obtenir le 2-methoxy-1,1'-binaphtalène. Les ligands utilisés sont des pma première génération du laboratoire, ne possédant qu'un bras pendant en position 2 de la pyridine (**Figure 22**). Ce bras a été plus ou moins substitué, sur la position *pseudo*-benzylique (R_3), et sur l'azote du bras pendant (R_1 et R_2). Diverses structures ont été obtenues, des ligands pma possédant une fonction amine primaire, secondaire ou tertiaire.

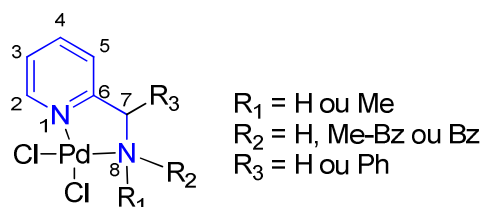


Figure 22: Type de ligands utilisés pour l'étude analytique RMN.

Il est à noter que la complexation impacte fortement les déplacements chimiques des protons et de carbones avoisinants les atomes d'azote. A titre d'exemple, nous présentons, ci-dessous, la HMBC ^1H - ^{15}N de ligands pma (en bleu) et de leurs complexes de palladium (en rouge) par degré croissant d'incrémentation de groupements donneurs aux **Figure 23**, **Figure 24**, **Figure 25**. Une différence de déplacement chimique entre le ligand et le complexe ($\Delta\delta$) important de l'ordre de -90 ppm correspondant à l'azote N_1 présent sur le cycle pyridine est observé dans les

²⁵ Requet, A.; Colin, O.; Bourdreux, F.; Salim, S. M.; Marque, S.; Thomassigny, C.; Greck, C.; Farjon, J.; Prim, D. *Magn. Reson. Chem.* **2014**, 52, 273-278.

trois cas présentés. Un déplacement moindre de -14 à +8 ppm correspondant à l'azote N₈ présent sur le bras pendante est visible, selon les structures étudiées.

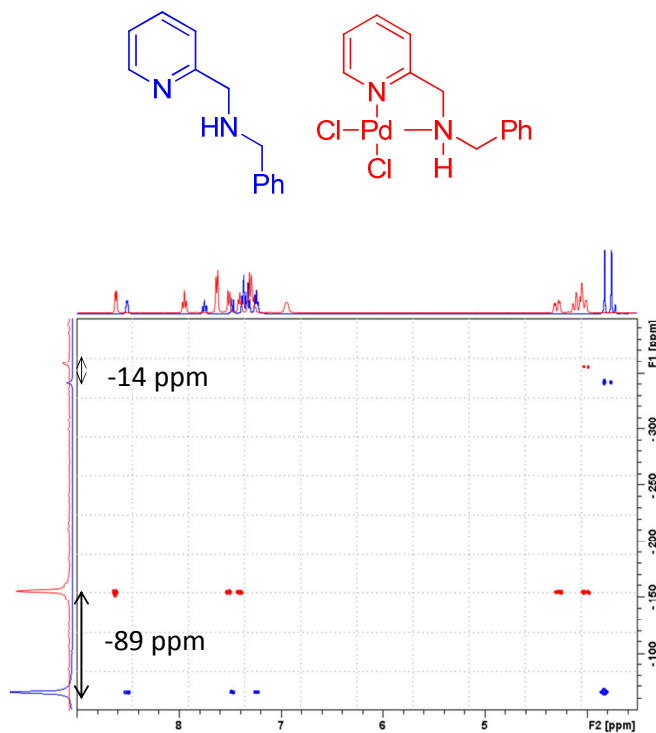


Figure 23: Exemple de ^1H - ^{15}N HMBC.

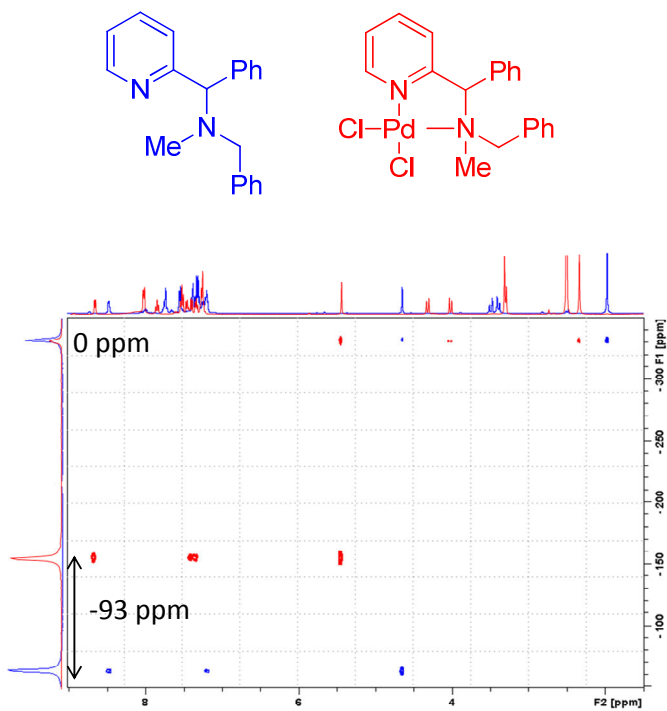


Figure 24: Exemple de ^1H - ^{15}N HMBC.

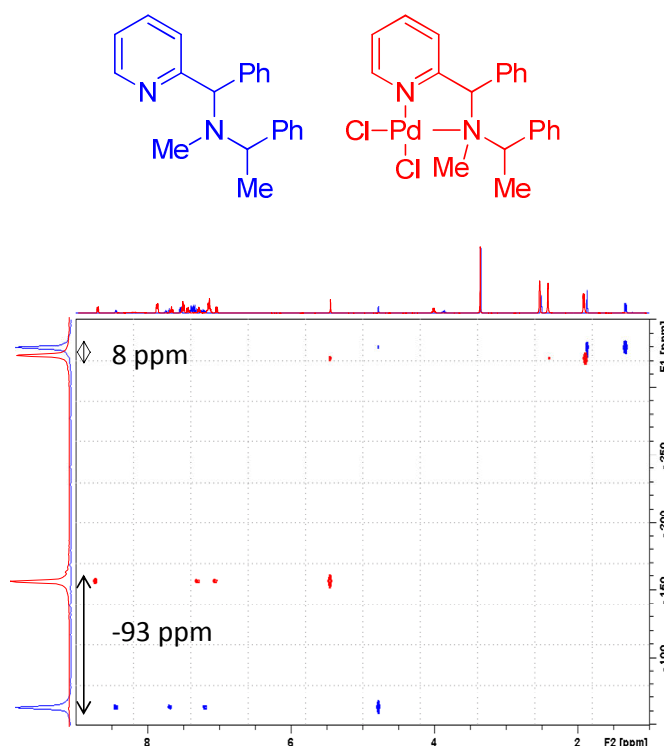


Figure 25: Exemple de ^1H - ^{15}N HMBC.

Le **Tableau 11** montre les déplacements chimiques des deux azotes présents sur les ligands et leurs complexes de palladium. Les déplacements chimiques sont négatifs par rapport à la référence utilisée (CH_3NO_2). Le $\Delta\delta$ représente la différence de déplacement chimique entre le même azote du complexe et celui du ligand. Il résulte de la prise en compte plusieurs facteurs dont la distance métal-azote, l'enrichissement électronique autour de l'azote et l'encombrement stérique autour de l'azote.

On notera que $\Delta\delta\text{N}_1$ correspondant à l'azote du cycle pyridine évolue peu quel que soit la structure du ligand. $\Delta\delta\text{N}_8$ peut varier de 12 ppm en fonction des substituants portés par le bras pendant, suivant la structure impliquée (entrées 1, 3, 5).

En revanche la complexation influe fortement sur le déplacement chimique de N_1 (entrées 2, 4, 6). $\Delta\delta\text{N}_1$ est d'autant plus important que la structure est encombrée. Le déplacement chimique N_8 évolue peu lors de la complexation, $\Delta\delta$ variant de -14 à +8 ppm. Il semblerait que plus il y a de groupements donneurs sur la structure pma, moins le $\Delta\delta\text{N}_8$ est négatif. Ce dernier cas (entrée 6) montre la contribution électronique de tous les groupements installés sur le bras pendant enrichissant N_8 et impactant la liaison $\text{Pd}-\text{N}_8$.

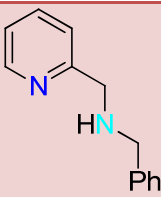
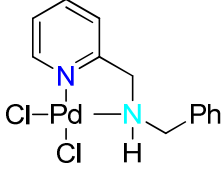
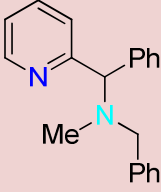
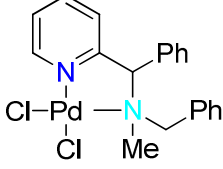
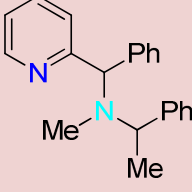
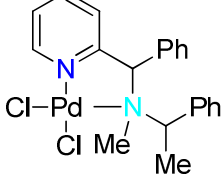
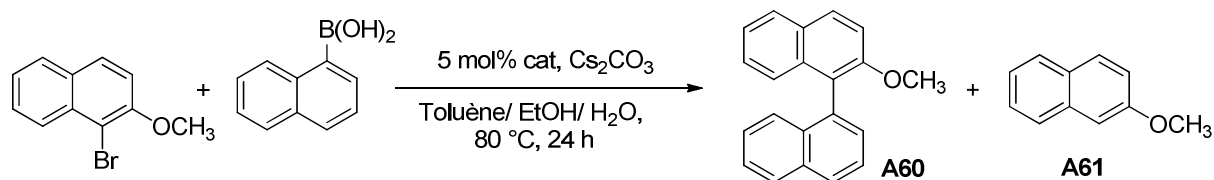
Entrée	Ligand/Complexe	N ₁ (ppm)	N ₈ (ppm)
1		-65	-342
2		-154 ($\Delta\delta = -89$)	-356 ($\Delta\delta = -14$)
3		-63	-332
4		-156 ($\Delta\delta = -93$)	-332 ($\Delta\delta = 0$)
5		-63	-330
6		-156 ($\Delta\delta = -93$)	-322 ($\Delta\delta = +8$)

Tableau 11: Déplacements chimiques des azotes présents sur les ligands pma et leurs complexes de palladium.

Après ces constatations analytiques, nous avons appliqué ces complexes de palladium au couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif. Nous avons étudié les ratios produit de couplage **A60** / produit de départ et **A60** / produit hydrogéné **A61** (

Tableau 12).



Entrée	Temps (h)	Cat	Ratio A60/départ	Ratio A60/A61
1	13		1/8	1/4,5
2	20		1/0,7	1/0,2
3	20		1/0,1	1/0,15

Tableau 12: Activités des complexes pma-Pd.

De ces tests catalytiques, il ressort que les complexes les plus substitués possédant un groupement en position *pseudo*-benzylique semblent être plus réactifs et plus sélectifs (entrée 2 et 3). Cette activité semble corrélée avec un $\Delta\delta N_8$ positif résultant d'un compromis entre (i) la richesse électronique de l'atome d'azote. (ii) l'augmentation de la contrainte stérique autour de la liaison Pd-N et l'augmentation simultanée de la distance Pd-N.

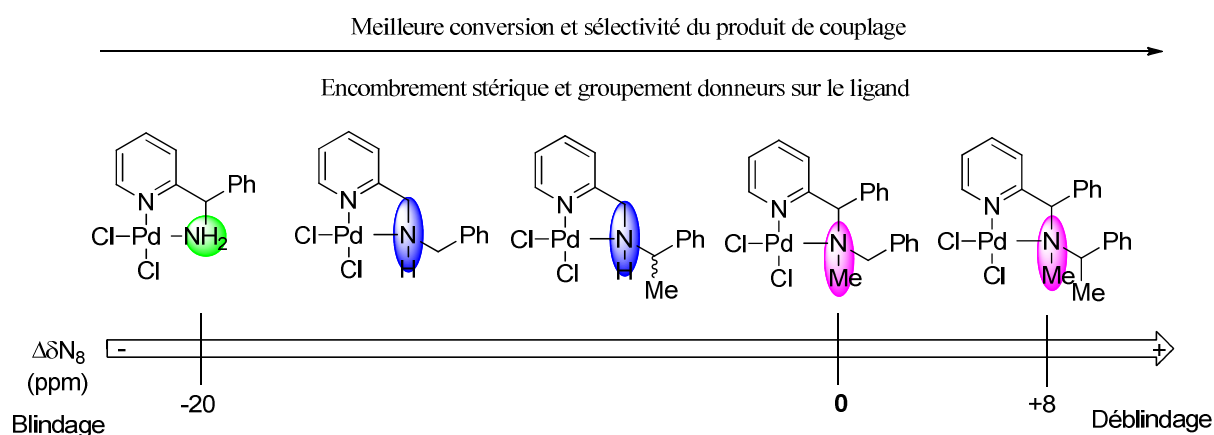


Figure 26: Lien entre structure et réactivité.

L'étude a montré que pour obtenir des conversions complètes, un substituant important devait se placer en position *pseudo*-benzylique. La présence d'une amine tertiaire substituée par un groupement donneur induit un enrichissement électronique de l'azote, visible en RMN, et est corrélé à une augmentation de l'encombrement stérique. Celui-ci fragilise la liaison Pd-N, se caractérisant par une distance plus grande, à l'état solide. Une fonctionnalisation supplémentaire du bras pendant semble être bénéfique sur la sélectivité du produit de couplage de la réaction. La **Figure 26** permet d'établir un lien entre la structure du ligand et sa réactivité. La RMN 2D ^1H - ^{15}N se révèle comme un outil adapté à la visualisation de la réactivité des ligands pma appliqués au couplage de Suzuki-Miyaura et complémentaire des rayons X à l'état solide.

IV-Couplage oxydant de phénols et naphhtols.

IV-1-Généralités.

IV-1-1-Conditions stoechiométriques.

Le premier exemple d'induction asymétrique sur le couplage oxydant de naphhtols en utilisant un système catalytique basé sur du cuivre (II) ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$) et un ligand aminé tel que la (S)-1-phenyléthanamine, est décrit par Feringa et Wynberg en 1978²⁶. Cependant, si l'utilisation de ces systèmes catalytiques se sont avérés encourageants en terme de rendement, la sélectivité reste faible. Par la suite l'équipe de Brussee²⁷ a démontré, dans des conditions stoechiométriques, qu'un large excès de (S)-amphétamine (8 eq) combiné avec CuCl_2 (1 eq) permettait d'obtenir le (S)-BINOL, avec un rendement de 98% et un excès énantiomérique de 96% (**Schéma 46**). Cette haute sélectivité s'est expliquée par une précipitation sélective du complexe Cu(II)-(S)-amphétamine-(S)-BINOL conjointement à une racémisation du BINOL (R) résiduel en solution.

²⁶ Feringa, B.; Wynberg, H. *Bioorg. Chem.* **1978**, 7, 397-408.

²⁷ Brussee, J.; Groenendijk, J. L. G.; Koppele, J. M.; Jansen, A. C. A. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3313-3119.

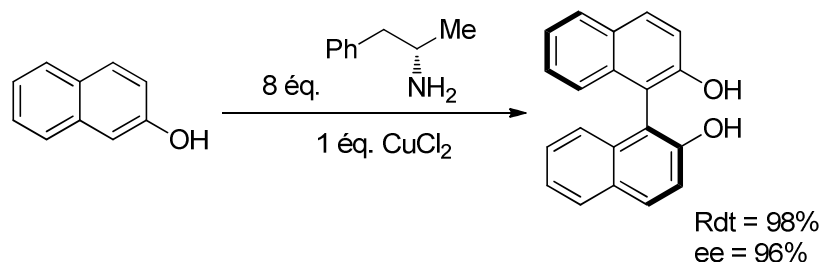


Schéma 46: Conditions stœchiométriques pour le couplage oxydant asymétrique.

IV-1-2-Conditions catalytiques.

Les prémices de la version catalytique et asymétrique du couplage oxydant ont été rapportés par Smrcina, en 1993²⁸, mais la réelle avancée dans ce domaine a été rapportée par l'équipe de Nakajima²⁹. L'utilisation de diamine à base pyrrolidine en guise de ligand s'est avérée judicieuse. En effet, le meilleur résultat est obtenu sur l'homocouplage du 3-hydroxy-2-naphthoate de méthyle, le rendement atteignant 85% et l'excès énantiomérique, 78% (**Schéma 47**).

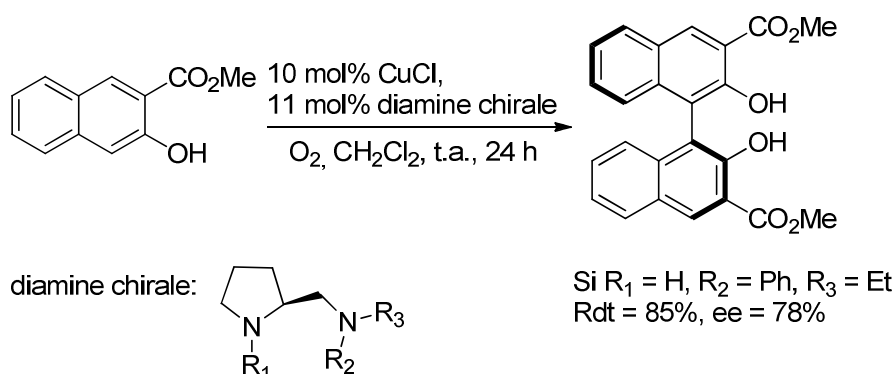


Schéma 47: Conditions catalytiques pour le couplage oxydant asymétrique.

Il a été mentionné également, qu'un groupement attracteur, et coordonnant installé sur le carbone 3 du naphthol était important pour la sélectivité du couplage³⁰. En effet, ce groupement, conjointement avec le groupement hydroxyle permet de coordonner le cuivre, ce qui est crucial pour générer un transfert de chiralité efficace.

²⁸ Smrcina, M.; Polakova, J.; Vyskocil, S.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4534-4538.

²⁹ Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S. -I.; Noji, M.; Koga, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2264-2271.

³⁰ Li, X.; Hewgley, B.; Mulrooney, C. A.; Yang, J.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5500-5511.

IV-2-Mécanisme réactionnel.

Le mécanisme réactionnel du couplage oxydant de naphthols cupro-catalysé supposé est présenté ci-dessous (**Schéma 48**)³⁰. La première étape consiste en la complexation de CuI avec un ligand diaminé, et l'oxydation du complexe formé en présence d'O₂ menant à l'espèce **A**. Cette espèce subit ensuite un échange de ligand avec le substrat, génère la perte d'une molécule d'eau et conduit à **B**. Par un transfert d'électron, le cuivre (II) est réduit en cuivre (I), générant un radical sur le substrat (**C**). La formation de la liaison C-C s'obtient par association de deux radicaux carbonés conduisant à **D**. Le dioxygène permet de régénérer un Cu(II) à partir de Cu(I).

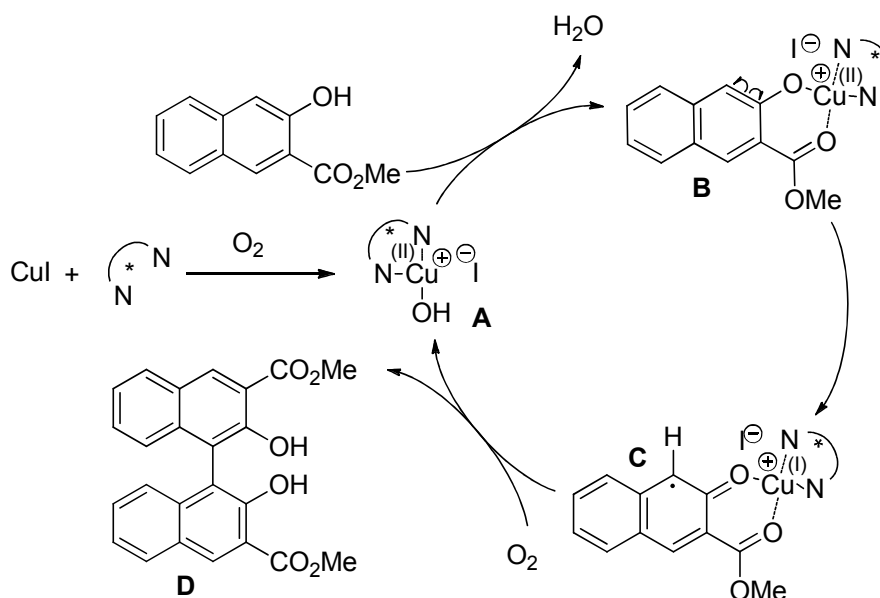


Schéma 48: Mécanisme réactionnel supposé du couplage oxydant au cuivre.

Pour cette réaction, le dioxygène est l'oxydant stoechiométrique le plus utilisé. En effet, d'autres oxydants traditionnellement utilisés (peracides, peroxydes) provoquent une oxydation directe du substrat, interfèrent avec la coordination du substrat sur le cuivre (Mn(OAc)₃...) ou ont une réactivité insuffisante (benzoquinones).

IV-3-Ligands impliqués dans la couplage oxydant de naphhtols cupro-catalysé.

Les ligands de choix, pour promouvoir cette réaction, sont basés sur un motif diamine. Le premier ligand utilisé par Smrcina et Kokovsky²⁸ puis par Nakajima²⁹ est la spartéine. Les rendements et les excès énantiomériques restent modérés. Par suite, Nakajima²⁹ a démontré l'efficacité du ligand diamine à base pyrrolidine. L'équipe de Kozlowski a utilisé un ligand 1,5-diaza-cis-décaline chiral, qui s'est révélé particulièrement efficace pour l'obtention de BINOL diversement substitués³¹ et de produit naturel tels que la nigerone³² ou l'hypocrelline A³³. En parallèle, les équipe de Gao et de Ha, ont développé des ligands rivalisant avec la décaline utilisé par Kozlowski. Ces ligands, sont respectivement, des dérivés de salens³⁴, et de BINAM³⁵.

³¹ (a) Li, X.; Yang, J.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1137-1140. (b) Mulrooney, C. A.; Li, X.; DiVirgilio, E. S.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6856-6857. (c) Morgan, B. J.; Xie, X.; Phuan, P.-W.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6171-6182.

³² Kozlowski, M. C.; Dugan, E. C.; DiVirgilio, E. S.; Maksimenka, K.; Bringmann, G. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 583-594.

³³ O'Brien, E.; Morgan, B. J.; Kozlowski, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6877-6880.

³⁴ Gao, J.; Reibenspies, J. H.; Martell, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 6008-6012.

³⁵ Kim, K. H.; Lee, D.-W.; Lee, Y.-S.; Ko, D.-H.; Ha, D.-C. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9037-9042.

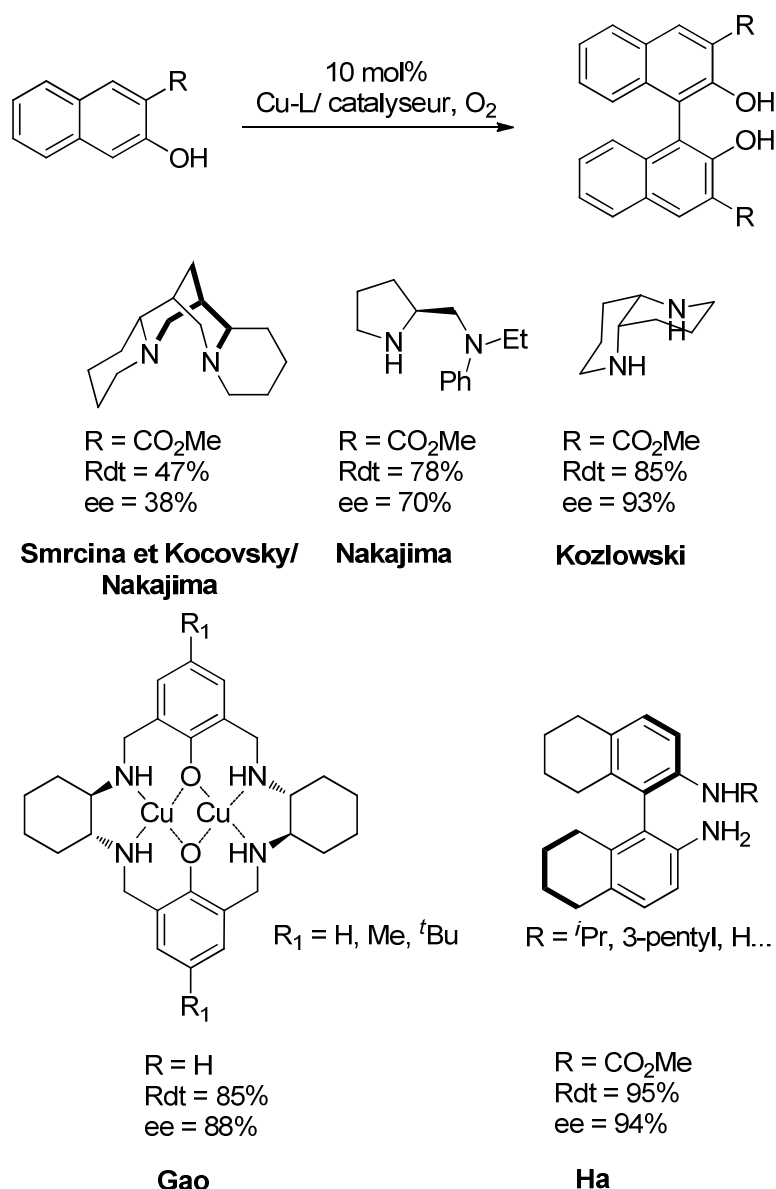


Schéma 49: Différents ligands utilisés pour le couplage oxydant au cuivre atroposélectif.

Les travaux de Habaue ont montré qu'il était possible de réaliser un *cross-coupling*, en utilisant deux précurseurs naphthols différents³⁶. Ce couplage croisé a été effectué avec une très bonne sélectivité (peu de produits d'homocouplage, plus de 99% de sélectivité dans certains cas). Ce gain de sélectivité est apporté par l'acide de Lewis utilisé (**Schéma 50**). Le rendement et l'excès énantiomérique issu du couplage croisé se sont avérés très bons.

³⁶ Yan, P.; Sugiyama, Y.; Takahashi, Y.; Kinemuchi, H.; Temma, T.; Habaue, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4325-4331.

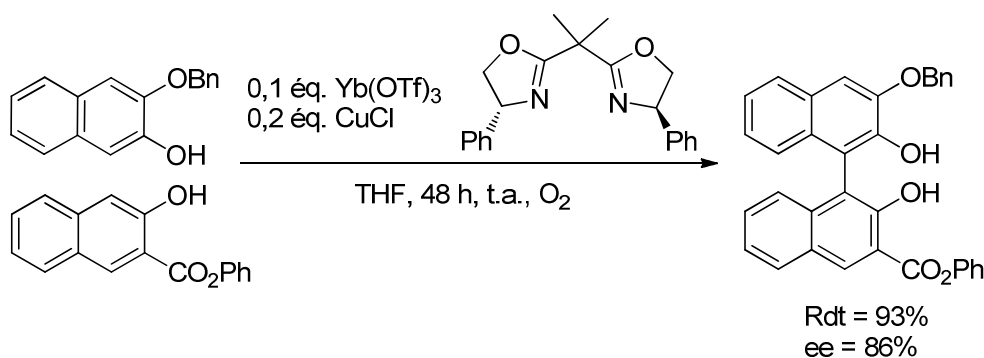


Schéma 50: Couplage-croisé atroposélectif assisté par un acide de Lewis.

IV-4-Autres alternatives menant au couplage oxydant de naphthols.

Il existe d'autres systèmes catalytiques permettant de promouvoir le couplage oxydant de naphthols. A ce jour, divers complexes de vanadium ont prouvé leur efficacité en terme de rendements et d'excès énantiomériques (**Schéma 51**). Chen et Uang sont des pionniers dans l'utilisation de complexes de vanadium³⁷. En utilisant ces premiers résultats encourageants, l'équipe d'Iwasawa a développé le premier catalyseur hétérogène pour le couplage de naphthol asymétrique, qui s'est avéré très sélectif³⁸. De manière intéressante, l'utilisation de catalyseur bimétallique de vanadium se révèle plus performant que leurs homologues monométalliques³⁹ (Gong). Ces derniers sont capables d'activer deux molécules de substrats par complexe. Ces catalyseurs de vanadium donnent accès à une large palette de dérivés BINOL enrichis en électrons ou non substitués en position 3.

³⁷ (a) Barhate, N. B.; Chen, C.-T. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2529-2532. (b) Chu, C.-Y.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 53-55.

³⁸ Tada, M.; Tannike, T.; Kantam, L. M.; Iwasawa, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 2542-2543.

³⁹ (a) Guo, Q.-X.; Wu, Z.-J.; Luo, Z.-B.; Liu, Q.-Z.; Ye, J.-L.; Luo, S.-W.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13927-13938. (b) Takizawa, S.; Katayama, T.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2008**, 4113-4122.

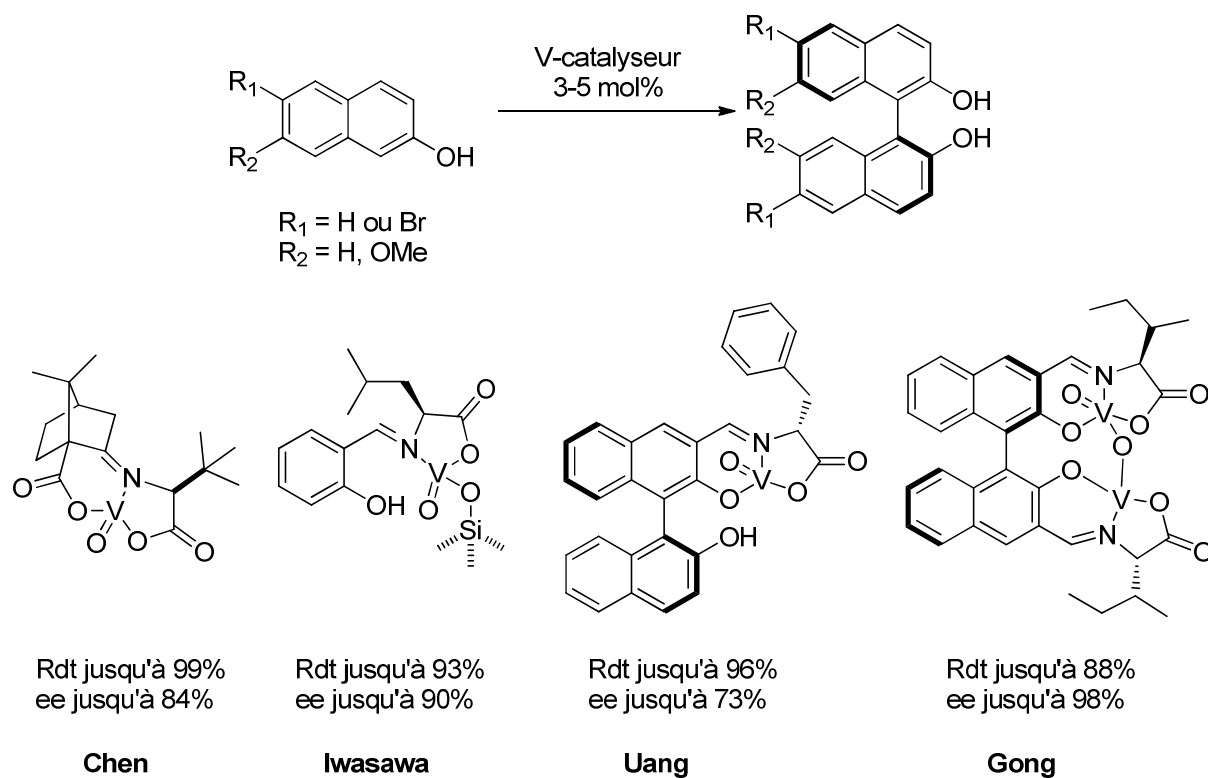


Schéma 51: Complexes de vanadium permettant le couplage oxydant atroposélectif.

En complément, des complexes de fer stables à l'air ont également permis le couplage oxydant de naphthols substitués en position 3 par des groupements électrodonneurs, en offrant un très bon compromis rendement / sélectivité⁴⁰.

⁴⁰ Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6082-6083.

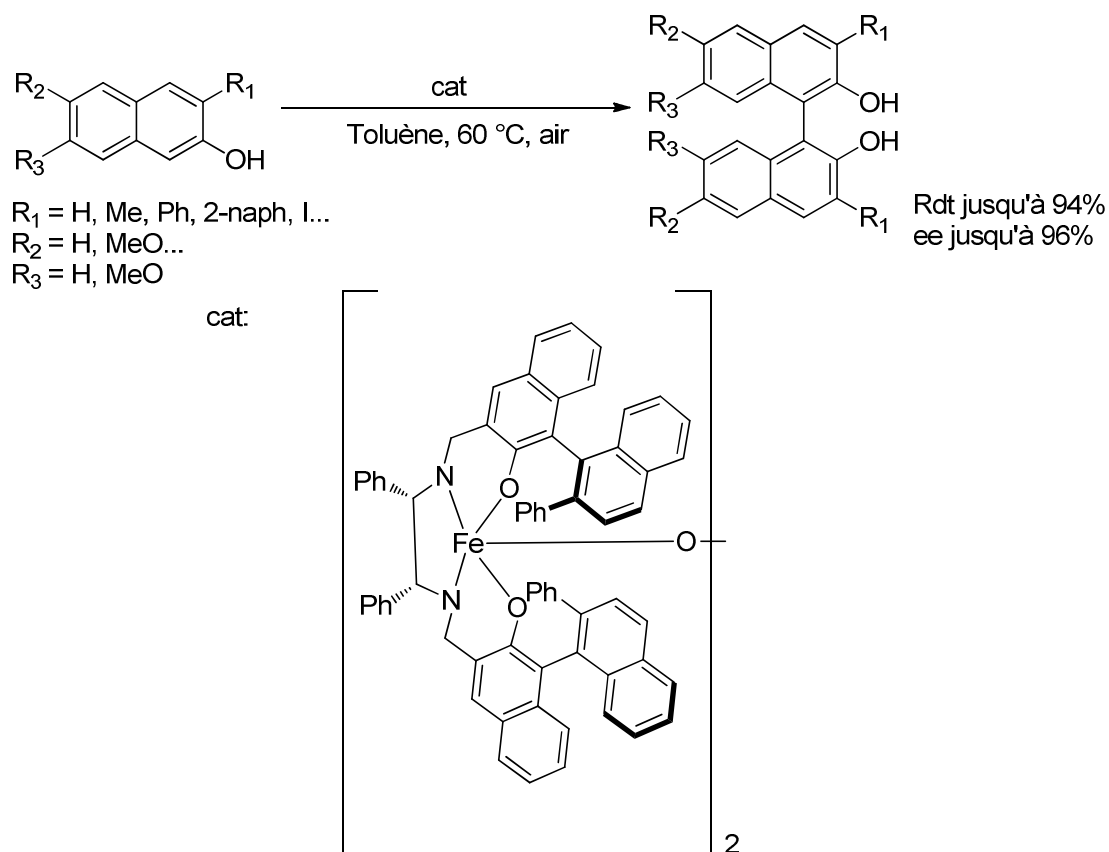


Schéma 52: Complexe de fer permettant le couplage oxydant atroposélectif.

Un dernier exemple montre l'obtention du composé biphénanthrol par processus électrochimique⁴¹. En imposant un potentiel, sous argon, dans l'acétonitrile, et en utilisant la spartéine comme ligand chiral stœchiométrique, le biphénanthrol a été isolé avec un rendement de 91% et un excès énantiomérique de 98%.

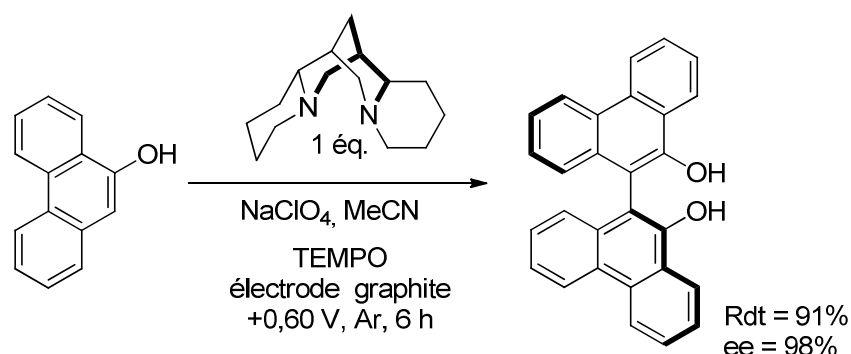
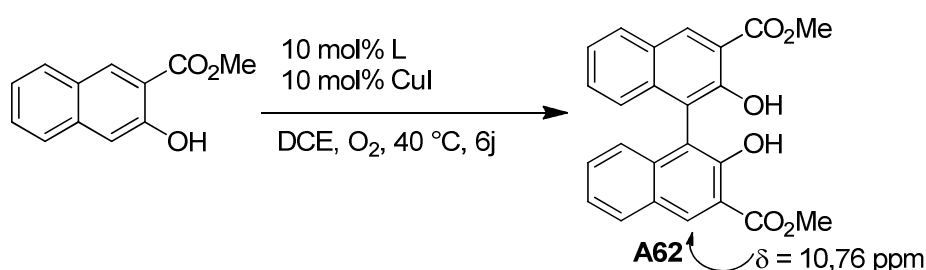


Schéma 53: Processus électrochimique menant au couplage oxydant atroposélectif.

⁴¹ Osa, T.; Kashiwagi, Y.; Yanagisawa, Y.; Bobbitt, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2535-2537.

V- Application de nos systèmes catalytiques: Couplage oxydant au cuivre.

Les conditions pour le couplage oxydant restent identiques à celles décrites par notre laboratoire, dans la littérature, mis à part le temps de réaction ²⁴. 10 mol % de ligand et de CuI sont introduits pour un équivalent de 3-hydroxy-2-naphthoate de méthyle. Le milieu est placé dans le dichloroéthane, à 40°C, pendant six jours. La RMN du proton permet de suivre la réaction, et la formation de **A62**, caractérisée par un déplacement chimique de 10,76 ppm pour l'hydrogène en α de la fonction ester.



Entrée	Ligand	Famille	Conversion (%)	Rendement (%)	ee (%)
1	A17	N,N	/	/	/
2	A23	N,N	69	35	75
3	A26	N,N	/	/	/
4	A24	N,N	75	25	43
5	A25	N,N	75	12	42
6	A28	N,N,O	59	42	0
7	A29	N,N,S	/	/	/

Tableau 13: Essais concernant le couplage oxydant au cuivre.

Le ligand **A17** et le ligand **A26** (entrées 1 et 3) sont des ligands 2,6-bisfonctionnalisés et n'ont montré aucune conversion (**Tableau 13**). En revanche, l'utilisation du ligand **A23** s'est révélée fructueuse, la conversion étant de 69% et un excès énantiomérique de 75% (entrée 2). D'autres ligands à plateforme pyridine-oxazoline, **A24** et **A25**, se sont révélés actifs (entrées 4 et 5) et ont donné des excès énantiomériques similaires. On notera que la présence d'une plateforme pyridine ou quinoléine, importe peu sur la sélectivité de cette réaction. Le motif oxazoline semble induire, de manière satisfaisante, de la chiralité.

Les ligands utilisés par la suite, sont des ligands 2,6-bisfonctionnalisés, **A28** et **A29**, comportant une plateforme pyridine-oxazoline, et un hétérocycle, furane ou thiophène

respectivement, en position 6 de la pyridine. Si le ligand **A28** a permis d'obtenir une conversion satisfaisante, il n'a en revanche donné aucun résultat probant sur la sélectivité. Le ligand **A29** n'a, quant à lui, montré aucune activité.

Plusieurs enseignements peuvent néanmoins être extraits de ces tests catalytiques. Le premier concerne la structure du ligand. L'encombrement (2,6-bisfonctionnalisation) semble être en défaveur de l'activité catalytique (entrées 1, 3, 7). Si une dent additionnelle ne semble pas inhiber l'activité catalytique dans certains cas (entrée 6), une baisse conséquente de la sélectivité est observée. Le meilleur compromis catalytique semble être une structure de ligands peu encombrée, possédant deux dents azotées dont un motif oxazoline. Ce résultat est en accord avec littérature, étant donné que les ligands traditionnellement utilisés possèdent un mode de coordination *N,N*.

VI-Perspectives.

Les premiers essais catalytiques concernant le couplage de Suzuki-Miyaura ou le couplage oxydant au cuivre atroposélectif restent peu encourageants. En quête de valorisation pour ces structures intéressantes, nous avons décidé d'appliquer ces ligands sur une autre réaction catalytique. Nous nous sommes tournés vers une réaction catalytique asymétrique d'addition nucléophile d'un organozincique sur un dérivé carbonyle.

VI-1-Addition nucléophile promue par un organozincique.

La réaction du diéthylzinc sur le benzaldéhyde en présence d'une quantité catalytique d'amino-alcool a été rapportée en 1984 par Oguni et Omi⁴². Les excès énantiomériques se sont avérés modérés (49% avec le (*S*)-leucinol) mais encourageants. Noyori et son équipe, ont été les premiers à obtenir de hautes énantiosélectivités, avec l'utilisation de ligands amino-alcools dérivés du camphre⁴³.

Par suite, l'équipe de Soai a utilisé des ligands *N*-alkylnorephedrines pour alkyler une large palette de dérivés carbonyles⁴⁴. Depuis deux décennies, une multitude de ligands ont été

⁴² Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2823-2824.

⁴³ Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6071-6072.

⁴⁴ (a) Soai, K.; Yokoyama, S.; Ebihara, K.; Hayasaka, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1690-1691. (b) Soai, K.; Niwa, S.; Watanabe, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 109-113. (c) Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem.*

utilisés pour promouvoir cette réaction asymétrique⁴⁵. Nous présentons quelques exemples de ligands à motif pyridine ayant prouvé leur efficacité (**Schéma 54**). La réaction est effectuée sur le benzaldéhyde en présence de diethylzinc en excès et du ligand à 5 mol %. Les motifs amino-alcool pyridine de Williams⁴⁶ et Wu⁴⁷ se retrouve dans nos ligands synthétisés, de même que les pyridines-oxazolines de Moberg⁴⁸ ou de Guiry⁴⁹, la plateforme bipyridine de Bolm⁵⁰, ou la 2,6-bisfonctionnalisation de la pyridine de Kwong⁵¹.

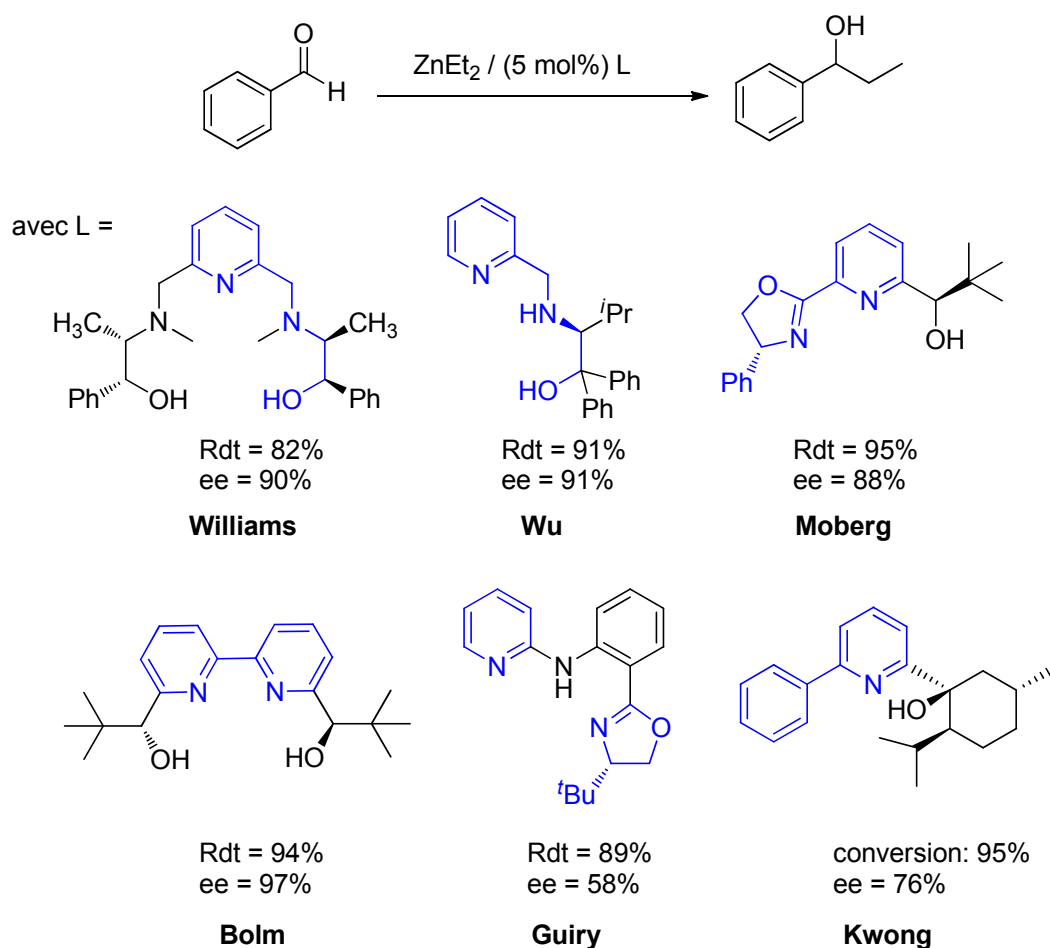


Schéma 54: Ligands analogues aux nôtres utilisés en catalyse zincique.

Soc. Perkin Trans. I **1990**, 937-943. (d) Soai, K.; Watanabe, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 43-44. (e) Soai, K.; Okudo, N.; Okamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 95-96.

⁴⁵ Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757-824.

⁴⁶ Williams, D. R.; Fromhold, M. G. *Synlett* **1997**, 5, 523-524.

⁴⁷ Wu, Y.; Yun, H.; Wu, Y.; Ding, K.; Zhou, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3543-3552.

⁴⁸ Macedo, E.; Moberg, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 549-558.

⁴⁹ Coeffard, V.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1723-1724.

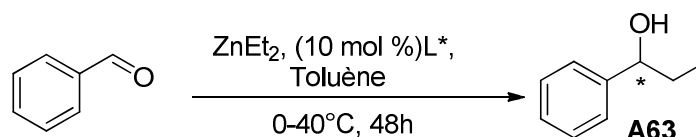
⁵⁰ Bolm, C.; Zehnder, M.; Bur, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 205-207.

⁵¹ Kwong, H.-L.; Lee, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3791-3801.

VI-2-Application de nos systèmes catalytiques: Addition nucléophile promue par un organozincique.

Nous avons choisi de travailler sur l'addition de diéthylzinc sur du benzaldéhyde (

Tableau 14), qui reste une réaction de référence.



Entrée	Ligand	Famille	Conversion (%)	Rendement (%)	ee (%)
1	A23	<i>N,N</i>	100	52	13
2	A55	<i>N,N</i>	100	46	rac
3	A25	<i>N,N</i>	100	92	rac
4	A19	<i>N,N,N</i>	100	42	rac
5	A10	<i>N,N,O</i>	100	75	17
6	A11	<i>N,N,O</i>	100	47	25
7	A18	<i>N,N,O</i>	/	/	/
8	A57	<i>N,N,O</i>	100	67	7
9	A27	<i>N,N,O</i>	100	64	8
10	A29	<i>N,N,S</i>	100	48	10
11	A12	<i>N,N,O</i>	100	35	43
12	A15	<i>N,N,O</i>	100	49	7
13	A58	<i>N,N,O</i>	/	/	/
14	A59	<i>N,N,O</i>	82	45	rac
15	A13	<i>N,N,O</i>	100	73	rac
16	A21	<i>N,N,N,O</i>	/	/	/
17	A14	<i>N,N,O,O</i>	100	21	5

Tableau 14: Ethylation du benzaldéhyde par un catalyseur zincique.

Différents ligands de chaque famille ont été testés. De manière générale, les ligands se révèlent efficaces puisque les conversions atteignent 100%, excepté pour **A18**, **A58**, **A21** (entrées 7, 13, 16).

Les ligands de mode de coordination *N,N*; *N,N,N* ou *N,N,S* n'ont pas permis l'obtention d'une sélectivité suffisante (entrées 1, 2, 3, 4, 10), en revanche l'utilisation de ligands simples *N,N,O* **A10** et **A11**, de motif amino-alcool pyridine s'est révélée encourageante puisque des excès énantiomériques de 17 et de 25% ont été observés. Nous avons poursuivi nos essais avec des ligands **A18**, **A57**, **A27** possédant un groupe phénol. Les excès énantiomériques sont restés faibles (entrées 8 et 9). Des ligands à motifs hydroxyquinoléines **A12**, **A15**, **A13**, ont permis

d'obtenir des conversions complètes (entrées 11, 12, 15). Si les excès énantiomériques se sont avérés faibles dans l'ensemble, le ligand **A12** a induit une sélectivité de 43%. Les ligands **A58** et **A59** possèdent une fonction hydroxyle libre. Ceux-ci se sont révélés peu efficaces (entrée 14) ou inefficaces (entrée 13). L'utilisation du ligand **A14**, à mode de coordination *N,N,O,O* a permis d'obtenir l'alcool **A63** avec un rendement de 21%, mais un excès énantiomérique quasi-nul de 5%.

VII-Conclusion et perspectives.

Différentes familles de ligands ont été synthétisées, et des représentants de chaque famille ont été utilisés dans les réactions de couplage de Suzuki-Miyaura, de couplage oxydant au cuivre, et d'addition nucléophile. Dans le cadre de la réaction de Suzuki-Miyaura, ces ligands se sont révélés peu efficaces, et les excès énantiomériques modestes. La 2,6-bisfonctionnalisation de la pyridine semble être dommageable à la réactivité du ligand lors de la réaction de couplage. Une des applications ciblée au départ de ce travail méthodologique est la formation de motifs binaphtyles précurseurs d'édifices hélicoïdaux qui sera développé au chapitre suivant.

En parallèle, des études analytiques en solution (RMN 2D ^1H - ^{15}N) ont permis d'établir un lien entre structure et activité de ligand. Les ligands les plus efficaces semblent posséder un seul bras pendant en position 2 de la pyridine avec un groupement phényle en position *pseudo*-benzylique, et d'autres groupements donneurs additionnels sur l'azote du bras pendant.

Concernant la réaction de couplage oxydant, un ligand s'est montré performant puisqu'un excès énantiomérique de 75% a été obtenu. Un profil de ligand peut être également établi pour cette réaction. Seul des ligands bidentes de mode de coordination *N,N* semblent être efficaces. Une autre condition importe, la structure ne doit pas être trop encombrée. En effet, de manière générale, les ligands 2,6-bisfonctionnalisés n'ont pas permis d'obtenir la cible désirée.

L'addition nucléophile promue par un complexe pma-Zn a été réalisée conduisant à de très bonnes conversions, mais à des excès énantiomériques n'excédant pas 43%.

Une perspective possible aux ligands préparés reste leur association au ruthénium ou rhodium dans le contexte de réactions de transfert d'hydrures ou d'hydrosilylation de fonctions

carbonylés ou imines. L'exemple ci-dessous montre l'utilisation et l'efficacité d'une structure similaire aux nôtres dans une réaction de transfert d'hydrure (**Schéma 55**)⁵².

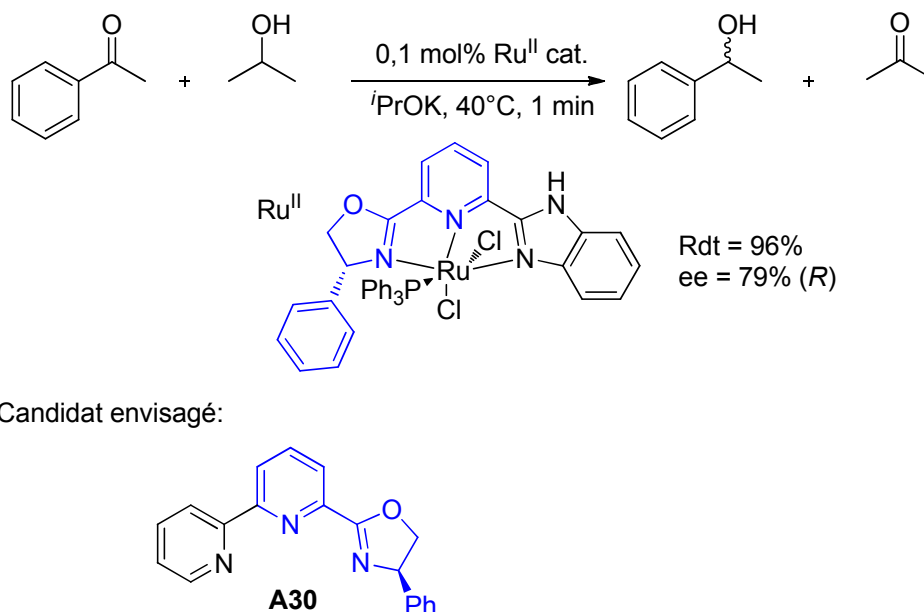


Schéma 55: Transfert d'hydrure promu par un complexe de Ruthénium.

Par analogie, l'un des candidats envisagé pour effectuer cette transformation serait le ligand **A30**, et par extension les ligands tridentes à plateforme pyridine-oxazoline.

⁵² Ye, W.; Zhao, M.; Du, W.; Jiang, Q.; Wu, K.; Wu, P.; Yu, Z. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4737-4741.

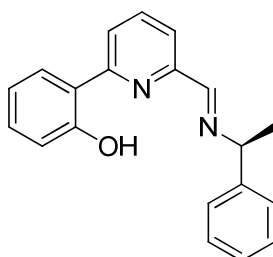
VIII- Partie expérimentale.

Ligands **A10-30**, **A41**, **A43** have been described in the previous chapter (chapter 1).

General procedure for condensation.

To a stirred solution of amine (1 eq) and MgSO_4 (2 eq), dichloromethane or THF (1 mL per 0.1 mmol) was added the carboxaldehyde derivative (1 eq). The mixture is stirred at room temperature for 2 h.

(S)-2-(6-(((1-phenylethyl)imino)methyl)pyridin-2-yl)phenol **A57**



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$

Molecular Weight: 302,37

Using the general procedure, starting from **A2** (71 mg, 0.36 mmol) with with (*S*)-1-phenylethanamine (49 μL , 0.36 mmol, 1 eq.), MgSO_4 (86 mg, 0.72 mmol, 2 eq.).

Yield: quantitative

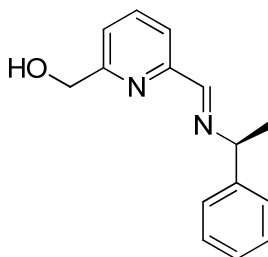
^1H NMR (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 1.50 (dd, $J = 6.6, 2.5$ Hz, 3H), 4.54 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.74-6.84 (m, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.12-7.27 (m, 4H), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73-7.83 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (δ ppm, CDCl_3 , 75 MHz): 24.9, 69.9, 118.8, 119.1, 119.6, 120.3, 126.5, 126.8, 127.3, 128.7, 131.8, 138.4, 144.5, 151.5, 157.6, 158.6, 159.9.

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$: 303.1497; found: 303.1500.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66$ ($c = 0,1$; dichloromethane).

(S)-(6-(((1-phenylethyl)imino)methyl)pyridin-2-yl)methanol A58



Chemical Formula: C₁₅H₁₆N₂O
Molecular Weight: 240,30

Using the general procedure, starting from **A36** (95 mg, 0.69 mmol) with with (S)-1-phenylethylamine (89 μ L, 0.69 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (165 mg, 1.38 mmol, 2 eq.).

Yield: 77%

Isolated as a yellow oil.

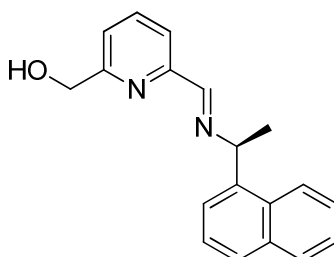
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 4.54 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 7.13-7.29 (m, 4H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 24.5, 64.1, 69.6, 120.2, 121.7, 126.8, 127.1, 128.6, 137.3, 144.4, 153.6, 159.2, 160.4.

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺calculated for C₁₅H₁₇N₂O: 241.1341; found: 241.1337.

$[\alpha]_D^{20}$ = +39 (c = 0,1; dichloromethane).

(S)-(6-(((1-(naphthalen-1-yl)ethyl)imino)methyl)pyridin-2-yl)methanol A59



Chemical Formula: C₁₉H₁₈N₂O
Molecular Weight: 290,36

Using the general procedure, starting from **A36** (95 mg, 0.73 mmol) with (S)-1-phenylethanamine (117 μ L, 0.73 mmol, 1 eq.), MgSO₄ (175 mg, 1.46 mmol, 2 eq.).

Yield: Quantitative

Isolated as a yellow oil.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.90 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 5.33 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 24.2, 64.1, 66.1, 120.1, 121.7, 123.6, 124.1, 125.5, 125.7, 126.0, 127.8, 129.0, 130.7, 134.0, 137.3, 140.3, 153.7, 159.2, 160.6.

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₁₉N₂O: 291.1497; found: 291.1492

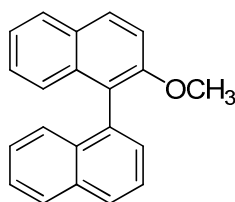
$[\alpha]_D^{20}$ = -61 (c = 0,1; dichloromethane).

General procedure for the Suzuki-Miyaura coupling.

To a solution of pma-ligand (0.05 eq.) dissolved in toluène/EtOH 1/1 (1 mL per 0.01 mmol of pma-ligand) was added Pd(PhCN)₂Cl₂ (0.05 eq.). The solution was placed under argon and stirred for 20 minutes. Then, 1-bromo-2-methoxynaphthalene (1 eq.) was introduced. After 20 minutes, naphthalen-1-ylboronic acid (2 eq.), Cs₂CO₃ (4 eq.) and water (0.5 mL per 0.01

mmol of pma-ligand) were added. The mixture was stirred at 80°C, under argon, until disappearance of the reagents. Water was then added, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ EtOAc 98/2) to give the desired binaphthyl compound.

2-methoxy-1,1'-binaphthalene A60



Chemical Formula: C₂₁H₁₆O
Molecular Weight: 284,35

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.77 (s, 3H), 7.15-7.37 (m, 5H), 7.59-7.66 (m, 3H), 7.88 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 8.4Hz, 2H).

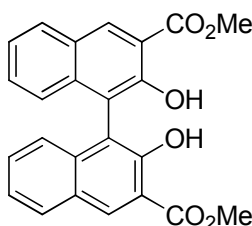
HPLC Chiralpak OJ-H, hexane/2-propanol 95/5, 1.0 mL/min, λ 254 nm: t_R = 12.75 min and 23.70 min.

Data were in accordance with literature. See Grach, G.; Pieters, G.; Dinut, A.; Terrasson, V.; Medimagh, R.; Bridoux, A.; Razafimahaleo, V.; Gaucher, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Prim, D.; Gil, R.; Planas, J.-G.; Vinas, C.; Thomas, I.; Roblin, J.-P.; Troin, Y. *Organometallics* **2011**, 30, 4074-4086.

General procedure for oxidative naphthol coupling.

To a solution of CuI (0.1 eq) dissolved in DCE (1mL per 0.02 mmol of pma-ligand) was added pma-ligand (0.1 eq). The solution was stirred under a stream of oxygen for 15 minutes, then 3-hydroxynaphth-2-yl carboxylic acid methyl ester was introduced (1 eq). After six days at 40°C, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ and was washed with 1 N HCl. The aqueous phase was back-extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic solutions were dried over MgSO₄. Filtration and concentration afforded the crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 98/2) to give the desired binaphthyl compound.

dimethyl 2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-dicarboxylate A62



Chemical Formula: C₂₄H₁₈O₆
Molecular Weight: 402,40

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 4.05 (s, 3H), 7.18 (dd, *J* = 5.4, 4.3 Hz, 2H), 7.31-7.42 (m, 4H), 7.86-8.03 (m, 2H), 8.70 (s, 2H), 10.76 (s, 2H).

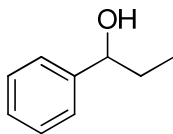
HPLC Chiralpak AD, hexane/2-propanol 90/10, 1.0 mL/min, λ 254 nm: t_R = 13.98 min and 25.23 min.

Data were in accordance with literature. See Grach, G.; Pieters, G.; Dinut, A.; Terrasson, V.; Medimagh, R.; Bridoux, A.; Razafimahaleo, V.; Gaucher, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Prim, D.; Gil, R.; Planas, J.-G.; Vinas, C.; Thomas, I.; Roblin, J.-P.; Troin, Y. *Organometallics* **2011**, *30*, 4074-4086.

General procedure for nucleophilic addition.

To a solution of pma-ligand (0.1 eq.) dissolved in toluène (1 mL per 0.05 mmol of pma-ligand), at 0°C, was added a solution of ZnEt₂ 1M in hexane (2 eq.). The solution was stirred under argon for 15 minutes, then benzaldehyde (1 eq.) was introduced. The mixture was stirred at room temperature, under argon, for 48h. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ and was washed with 1 N HCl. The aqueous phase was back-extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic solutions were dried over MgSO₄. Filtration over Celite and concentration afforded the crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / AcOEt 90/10).

***1-phenylpropan-1-ol* A63**



Chemical Formula: C₉H₁₂O
Molecular Weight: 136,19

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.68-1.90 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 4.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.42 (m, 1H).

HPLC Whelk 0-1, heptane/dichloromethane 99.1/0.9, 0.8 mL/min, λ 260 nm: *t_R* = 18.71 min and 20.02 min.

Data were in accordance with literature. See Martin, J. E. D.; Morris, D. J.; Wills, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 688-692.

SYNTHESE DE STRUCTURES HELICENIQUES

Dans ce chapitre, nous présenterons les résultats ayant menés à diverses structures hélicoïdales. Notre approche synthétique repose sur un nombre d'étapes limitées, dont une étape clé de couplage de Suzuki-Miyaura pour obtenir une plateforme bisaromatique, et une étape de cyclisation visant à finaliser la synthèse de l'édifice (**Figure 27**).

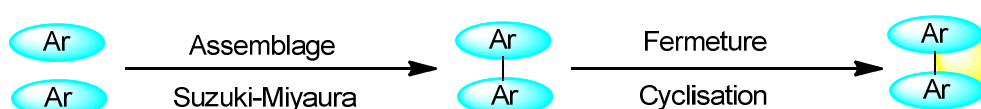


Figure 27: Approche synthétique choisie.

En lien avec les travaux réalisés dans les chapitres précédents, l'un de nos objectifs est l'accès à des motifs hélicéniques énantioenrichis. Nous envisageons de contrôler la chiralité dans la première étape d'assemblage puis de conserver la chiralité acquise lors des étapes de fermeture de l'architecture hélicoïdale.

Les ligands synthétisés lors des précédents chapitres ont, en partie été utilisés dans les résultats. Ces résultats obtenus seront comparés dans ce contexte, avec d'autres systèmes catalytiques.

Une introduction synthétique et non exhaustive du domaine sera présentée en préambule. Les propos cibleront plus précisément les synthèses non racémiques et les hétérohélicènes.

I- Généralités

I-1-Définition

Les hélicènes sont des molécules aromatiques *ortho*-condensées (benzènes, thiophènes et pyridines principalement), ayant la particularité d'adopter une structure en forme d'hélice. Trois sous classes d'hélicènes peuvent être identifiées (**Figure 28**):

- Les carbohélicènes, contenant uniquement des atomes de carbone le long de la structure en hélice.

- Les hétérohélicènes, contenant au minimum un hétérocycle dans l'enchaînement hélicoïdal. Une subdivision plus fine tient compte de la présence d'un ou plusieurs hétéroatomes sur l'hélice externe ou interne.

-Les métallohélicènes, comprenant un métallocycle au sein de l'édifice hélicoïdal.

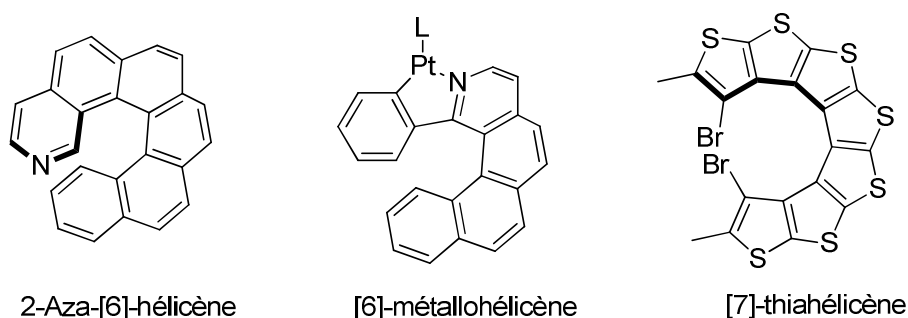


Figure 28: Les différents types d'hélicènes.

La notation [6]-hélicène signifie une condensation de six cycles consécutifs. Ces molécules, chirales, découvertes il y a plus d'un siècle, fascinent toujours autant la communauté scientifique. Dans une revue récente, Marc Gingras recense en trois tomes, de manière exhaustive, la préparation des carbohélicènes de manière stéréosélective ou non, leurs propriétés et applications potentielles dans différents domaines tels que la catalyse asymétrique, chimie des matériaux ou chimie à visée thérapeutique.¹

I-2-Préparation d'hélicènes

Différentes stratégies de synthèse permettent d'obtenir ces structures hélicéniques. Cette introduction vise tout d'abord à donner au lecteur un aperçu concis des voies de synthèse principales décrites dans la littérature menant à des [6]-hélicènes. Comme le montre le (Schéma 56), la communauté scientifique a rivalisé d'imagination pour mettre au point des voies d'accès à ces édifices. Les intermédiaires clés de ces voies de synthèse sont présentés. Historiquement, la synthèse du premier [6]-carbohélicène a été synthétisé par Newman et

¹ a) Gringas, M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 968-1006 b) Gringas, M.; Felix, G.; Peresutti, R. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 1007-1050 c) Gringas, M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 1051-1095.

Lednicer, à la fin des années 50. Cette synthèse, fastidieuse, de par le nombre d'étapes assez conséquent, utilise un intermédiaire diacide présenté sur le **Schéma 56**, voie A².

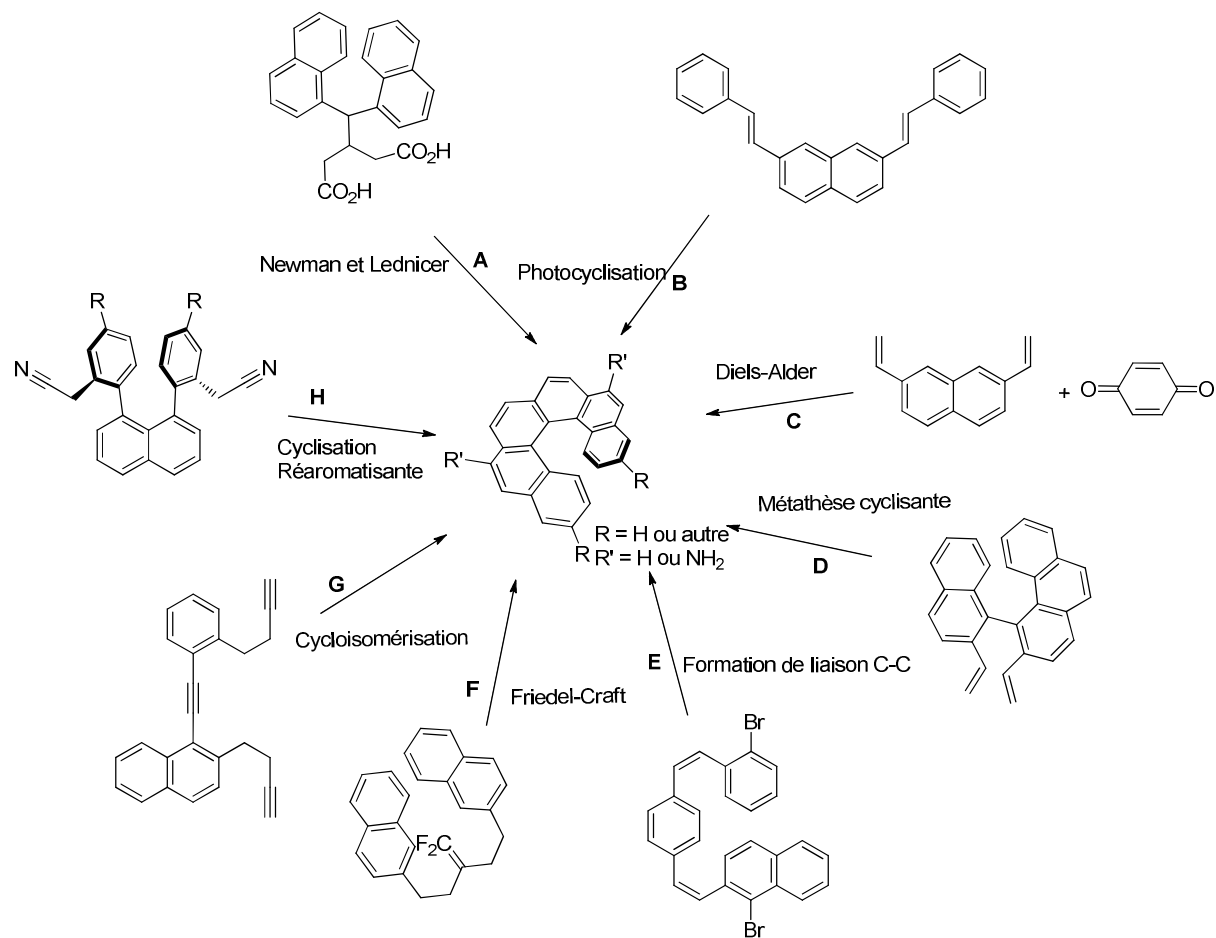


Schéma 56: Différentes voies de synthèse menant à un [6]-hélécène

Après deux cyclisations successives, l'hélécène désiré est obtenu. La méthode B³ présente une étape-clef de cyclisation photochimique des trans-stilbènes pour synthétiser ces édifices permettant d'introduire différents substituants sur le squelette hélécénique. D'autres alternatives sont aussi recensées, telles que l'obtention d'hélécènes via Diels-Alder (méthode C)⁴, métathèse cyclisante (méthode D)⁵, formation de liaison C-C par couplage

² Newman, M. S.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4765-4770.

³ Aloui, F.; El Abed, R.; Marinetti, A.; Ben Hassine, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4092-4095.

⁴ Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Katz, G.; Collings, P. J.; Castellanos, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 79-88.

⁵ Collins, S. K.; Grandbois, A.; Vachon, M. P.; Côté, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2923-2926.

organométallique (méthode E)⁶, Friedel-Craft (méthode F)⁷ ou encore cycloisomérisation de triynes métalo-catalysées (méthode G)⁸ (**Schéma 56**)

L'ensemble de ces approches, aussi séduisantes soient elles ne permet pas de palier les inconvénients majeurs de ce domaine qui sont entre autres, la difficulté d'appliquer ces méthodes à des quantités de matière plus importantes. Sont cités également, le problème d'avoir une méthode efficace, évolutive et adaptable pour former des [5],[6],[n]-hélécènes, d'introduire sélectivement des substituants sur les cycles aromatiques, et de contrôler la chiralité dans les étapes clés de leurs synthèses. Chacune de ces voies apporte des solutions partielles à l'ensemble des problématiques posées.

Notre groupe s'est récemment investi dans ce domaine en décrivant (méthode H), la première synthèse d'amino-hélécènes, à partir d'une plateforme moléculaire de type binaphtyle. La séquence réactionnelle repose sur une double réaction de Suzuki, suivie d'une double réaction de fermeture par substitution électrophile aromatique permettant l'installation sélective et directe de groupe aminés sur l'édifice.

I-3- Hélécènes et chiralité.

De par leur structure hélicoïdale, les hélécènes présentent une rotation dans le sens horaire ou dans le sens inverse.

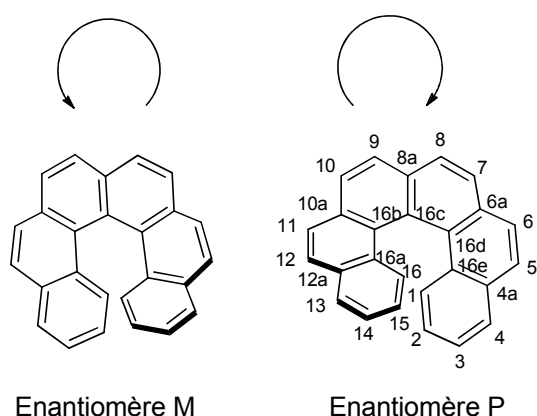


Figure 29: Enantiomère P et M du [6]-carbohélécène.

⁶ Kamikawa, K. Takemoto, I.; Takemoto, S.; Matsuzaka, H. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7406-7408.

⁷ Ichikawa, J.; Yokota, M.; Kudo, T.; Umezaki, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4870-4873.

⁸ Teply, F.; Stara, I. G.; Sary, I.; Kollarovic, A.; Saman, D.; Rulisek, L.; Fiedler, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9175-9180.

Le recouvrement des cycles terminaux de l'hélice permet l'obtention d'une forme hélicoïdale. Il est à noter que plus l'hélice est encombrée, plus l'angle de torsion défini par l'espace entre les plans 12a-13-14-15-16-16a et 1-2-3-4-4a-4e sera important. Cet angle, ainsi que la distance dans l'espace entre les cycles terminaux résultant d'une répulsion stérique, constituent les paramètres principaux d'hélicité. (**Figure 29**).

Autre paramètre important, concernant la chiralité, est la stabilité configurationnelle des hélicènes, déterminée par la barrière de racémisation. Cette dernière correspond à l'énergie requise pour passer de l'un des énantiomères à l'autre. Sans surprise, plus le nombre de cycles aromatiques augmente, plus la barrière de racémisation est élevée.

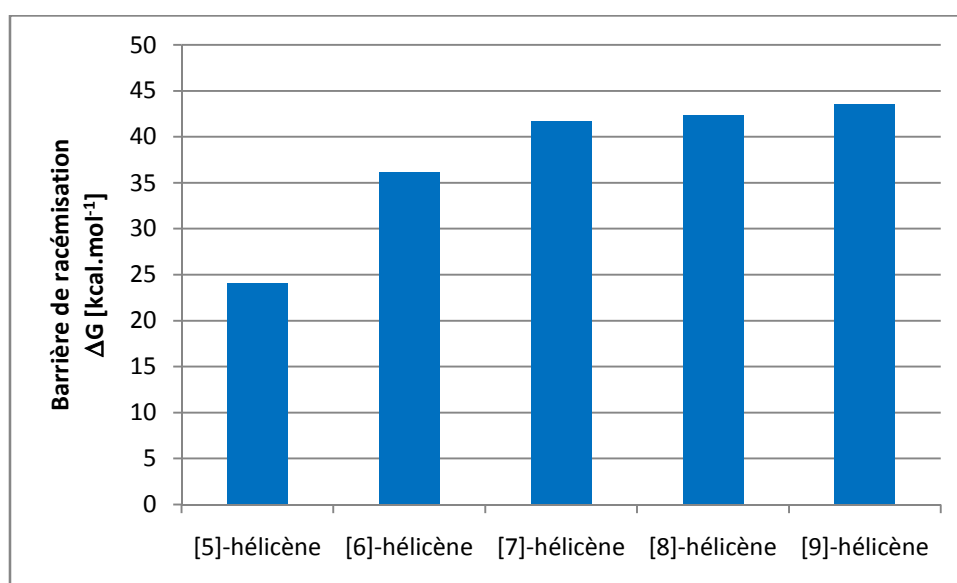


Tableau 15: Barrière de racémisation de différents carbohélicènes.

Le seuil critique de stabilité configurationnelle se situe à [5]. Comme le montre l'histogramme précédent (**Tableau 15**)⁹ l'augmentation du nombre de cycles accroît cette barrière de racémisation. Cette croissance est observée jusqu'au [7]-hélicène, où un plateau est obtenu. Un nombre plus important de cycles ortho condensés ne modifie plus de manière significative cette barrière.

⁹ a) Martin, R. H.; Marchant, M.-J. *Tetrahedron* **1974**, 30, 347-349. b) Goedicke, C.; Stegemeyer, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 937-940. c) Martin, R. H.; Marchant, M.-J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3707-3708.

I-4- Synthèse énantiosélective d'hélicène.

Des voies de synthèse ont été établies, afin de pouvoir obtenir des hélicènes de manière non racémique. Dans la majorité des cas, une étape préalable de dédoublement diastéréomérique est nécessaire pour obtenir un intermédiaire-clé énantiotpur, qui, par réactions successives conduira à un hélicène énantiotpur. L'exemple suivant¹⁰ illustre parfaitement ce propos. L'intermédiaire-clé énantiotpur est obtenu après dédoublement. Une étape ultérieure de formation de liaison C-O intramoléculaire Pd-assistée conduit à l'hélicène (P), avec un rendement modeste de 49% et un excès énantiotmérique de 94% (**Schéma 57**).

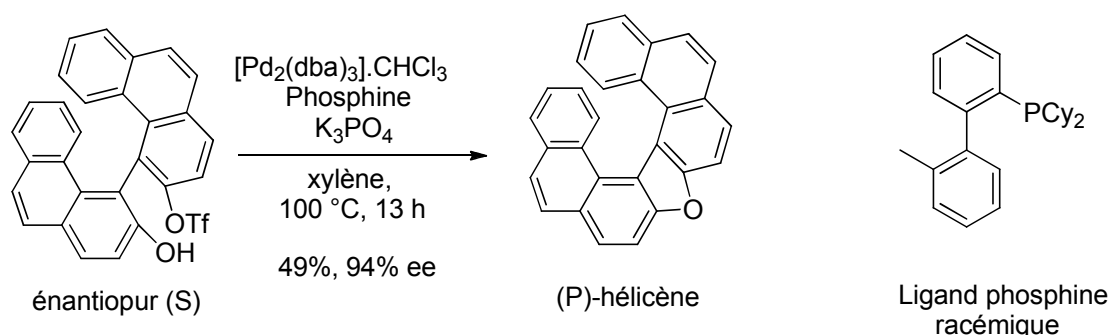


Schéma 57: Synthèse d'hélicène non racémique à partir d'un intermédiaire-clé énantiotpur.

De manière plus rare, la synthèse d'édifices hélicéniques non racémiques a été décrite, à l'aide d'une étape de cycloisomérisation énantiosélective. L'utilisation de (S)-xyl-Segphos ou (R,R)-MeDuphos dans cette étape clé a permis l'obtention de différents hétérohélicènes avec des excès énantiotmériques jusqu'à 85% (**Schéma 58**)¹¹:

¹⁰ Nakano, K.; Hidehira, Y.; Takahashi, K.; Hiyama, T.; Nozaki, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7136-7138.

¹¹ Tanaka, K.; Kamisawa, T.; Suda, K.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12078-12079.

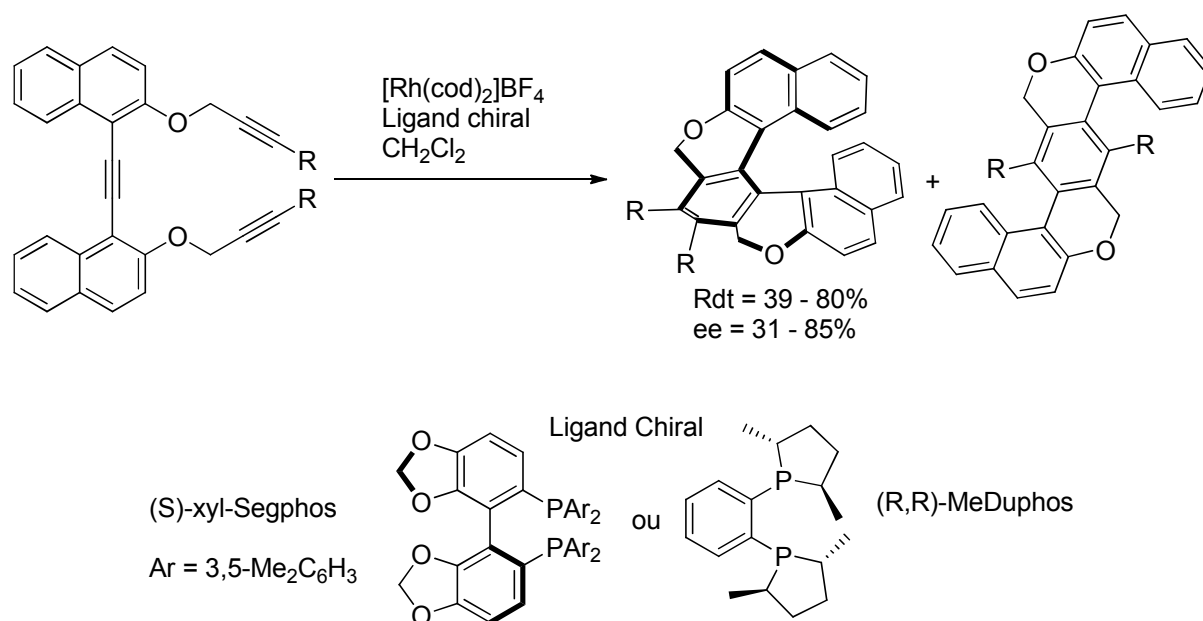


Schéma 58: Obtention de différents hétérohélécènes substitués non racémiques.

I-5- Vers des hétérohélécènes

De précédents travaux ont démontré que l'introduction d'hétéroatomes, ou de centres métalliques à l'intérieur ou à l'extérieur de l'hélice induit des modifications structurales et des propriétés électroniques, photoréfractives ou optiques spécifiques.^{12,13,14} Deux types d'hétérohélécènes peuvent être répertoriés, ceux qui possèdent un ou des hétéroatomes localisés sur l'hélice interne ou externe.

I-5-1- Hétéroatome à l'intérieur de l'hélice

L'introduction d'un hétéroatome au coeur de l'hélice interne s'est révélée pertinente pour le transfert de l'information chirale, depuis le système catalytique hélicoïdal vers le substrat dans la transformation décrite ci-dessous (**Schéma 59**).

En effet, Captain¹⁵ a montré que des organopromoteurs dérivés d'hélécènes, permettait l'addition de 4,7-dihydroindoles sur des nitroalcènes de manière sélective. L'ammonium

¹² Anger, E.; Rudolph, M.; Shen, C.; Vanthuyne, N.; Toupet, L.; Roussel, C.; Autschbach, J.; Crassous, J.; Réau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3800-3803.

¹³ Graule, S.; Rudolph, M.; Vanthuyne, N.; Autschbach, J.; Roussel, C.; Crassous, J.; Réau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3183-3185.

¹⁴ Eskildsen, J.; Krebs, F. C.; Faldt, A.; Sommer-Larsen, P.; Bechgaard, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 200-205

¹⁵ Takenaka, N.; Chen, J.; Captain, B.; Sarangthem, R. S.; Chandrakumar, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4536-4537.

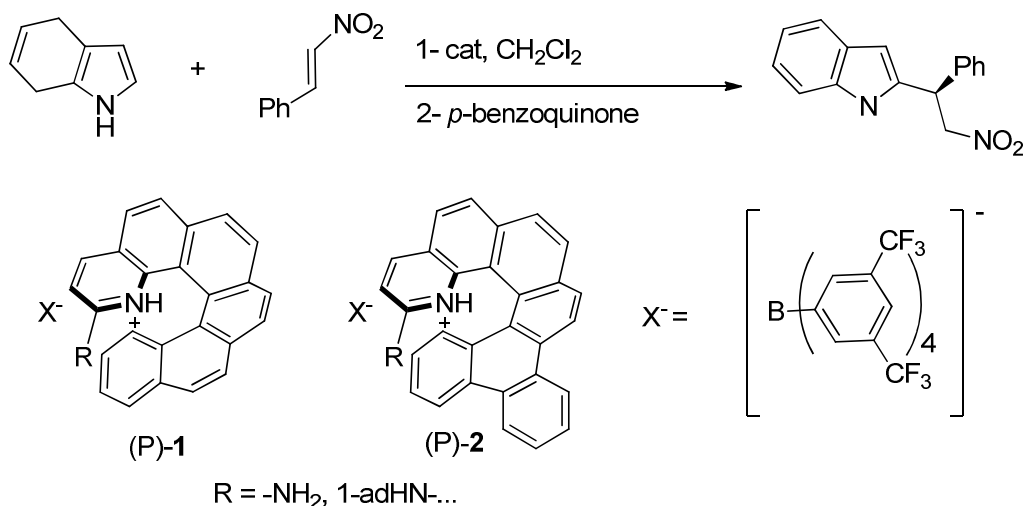


Schéma 59 : Hétérohélicènes chiraux utilisés en organocatalyse.

I-5-2- Hétéroatomes à l'extérieur de l'hélice

Les hélicènes présentant des hétéroatomes sur le tour extérieur de l'hélice sont les plus décrits dans la littérature. Par exemple, l'équipe de Maiorana, a procédé à la synthèse de tetrathia-[7]-hélicène, où les quatre atomes de soufre se situent à l'extérieur de l'hélice¹⁶.

Ces édifices trouvent des applications dans divers domaines, matériaux ou à visée thérapeutique. Ainsi certains (**Figure 30**) peuvent se lier sélectivement à l'ADN de type Z (une des conformations de l'ADN) et convertir l'ADN de type B en ADN de type Z. Cette caractéristique, importante, permet d'inhiber l'action de la protéine DLM-1, responsable de la formation de tumeurs¹⁷. Les diméthylaminométhylhélécènes sont obtenus à partir de précurseurs énantiopurs.

¹⁶ Maiorana, S.; Papagni, A.; Licandro, E.; Annunziata, R.; Paravidino, P.; Perdicchia, D.; Giannini, R.; Bencini, M.; Clays, K.; Persoons, A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 6481–6488.

¹⁷ Xu, Y.; Zhang, Y. X.; Sugiyama, H.; Umamo, T.; Osuga, H.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6566-6567.

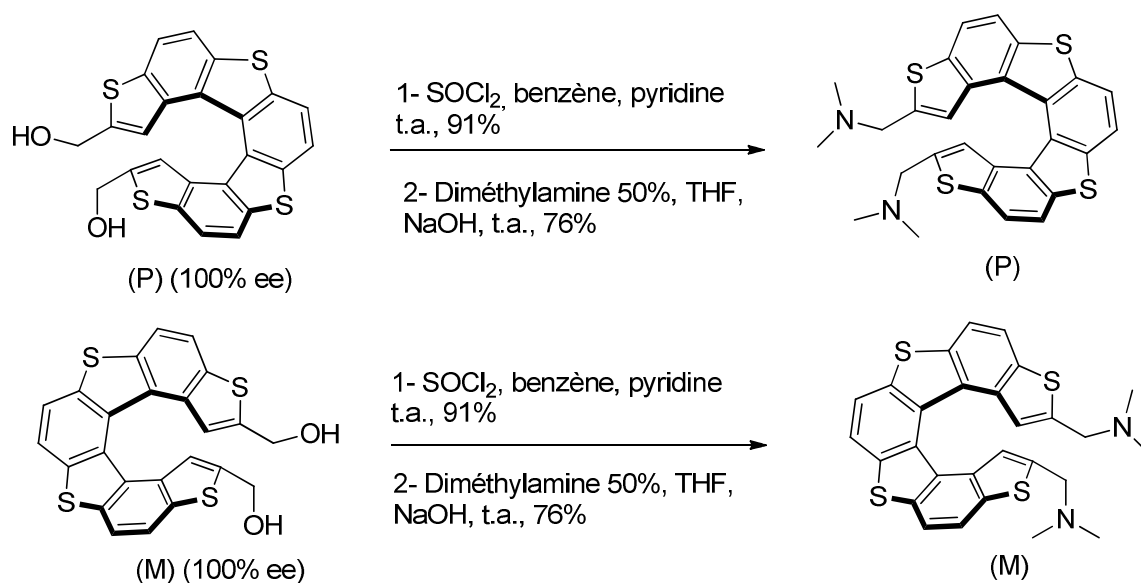


Figure 30 : Exemple d'hétérohélicène représentant les hétéroatomes à l'extérieur de l'hélice.

I-5-3- Synthèse d'hétérohélicènes élaborée au laboratoire

Au laboratoire¹⁸, une voie de synthèse efficace a été mise au point, pour construire des amino [5]-hétérohélicènes. La particularité de la voie de synthèse préconisée est d'aboutir à un édifice présentant un hétéroatome de cœur et un groupe aminé. Cette voie de synthèse, en deux étapes, repose sur un couplage de Suzuki-Miyaura, effectué dans des conditions classiques pour assembler les deux briques moléculaires aromatiques. Ensuite, une substitution électrophile intramoléculaire permet d'obtenir les [5]-hétérohélicènes avec de rendements corrects. (**Schéma 60**)

¹⁸ Pieters, G.; Gaucher, A.; Marque S.; Maurel, F.; Lesot, P.; Prim, D. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2096-2098.

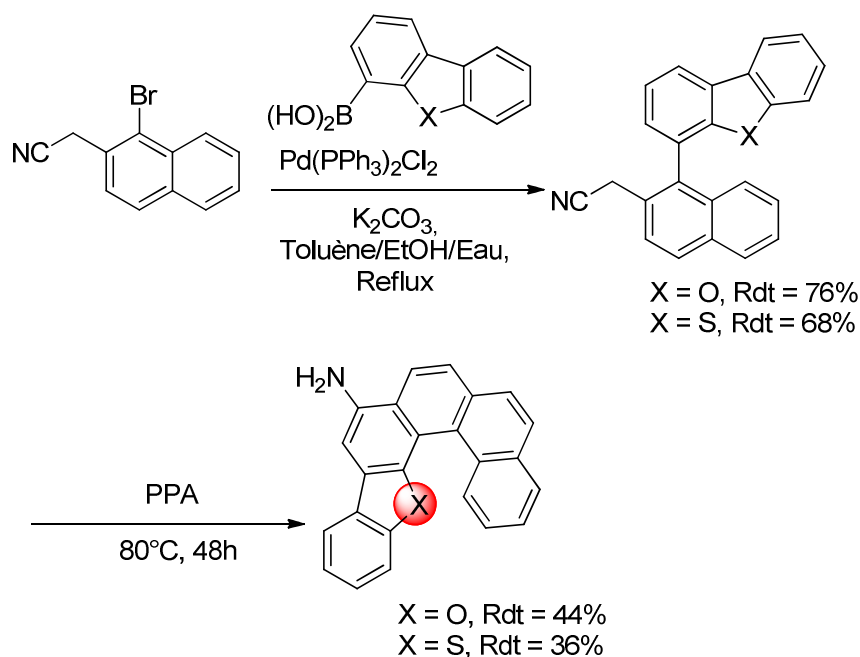


Schéma 60: Voie de synthèse d'amino [5]-hétérohélécènes.

La présence d'un hétéroatome de coeur influence les paramètres d'hélicité. Des études théoriques ont été réalisées afin de mettre en évidence l'hélicité de ces molécules. A partir des deux exemples décrits sur le **Schéma 61**, il a été possible de montrer que la nature et la taille de l'hétéroatome affectaient l'angle de torsion, la distance entre H_a et l'hétéroatome. Ces deux paramètres permettent de faire varier la barrière de racémisation.

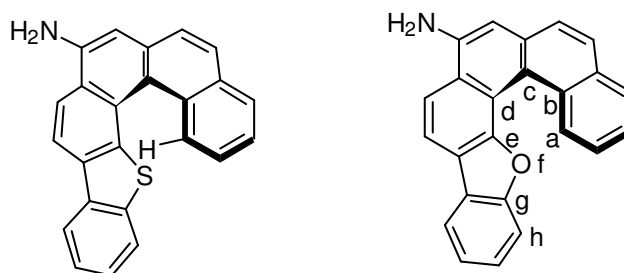


Schéma 61: Exemples d'hétérohélécènes obtenus au laboratoire¹⁸.

Angle de torsion (°)				
Composé	a-b-c-d	b-c-d-e	c-d-e-f	X . . . Ha (A)
(X = O)				
Minimum ^a	-19,0	-26,3	-8,4	2,34
E.T ^b	8,8	-3,0	-9,5	1,80
(X = S)				
Minimum ^a	-20,8	-30,4	-13,9	2,76
E.T ^b	24,9	-9,0	-28,8	2,08

^a : Géométrie de la molécule associée à son énergie la plus basse ^b: Etat de transition.

Tableau 16: Paramètres géométriques des amino [5]-hétérohélicènes présentés ci-dessus.

Les études théoriques réalisées montrent la valeur des angles de torsion, à l'état où l'énergie est minimale, et à l'état de transition lors de l'interconversion (**Tableau 16**). La valeur des angles s'amenuise, de manière générale, à l'état de transition. Des calculs d'énergie (barrière de racémisation) ont été effectués, en parallèle. Il s'est avéré que le composé soufré possède une barrière de racémisation supérieure à celui du composé oxygéné (20kcal/mol contre 9 kcal/mol), ce qui corrèle avec la valeur des angles de torsion, plus important que ceux du composé oxygéné, donc moins proche de l'interconversion.

Il en résulte que l'incorporation d'un hétéroatome dans l'hélice, accroît de manière non négligeable, l'hélicité de la molécule, et de fait, la barrière de racémisation. Plus l'hétéroatome introduit est important, plus ces paramètres d'hélicité sont impactés.

I-6-Molécules hélicéniques partiellement hydrogénées.

De par ces conclusions, nous nous sommes interrogés sur les facteurs pouvant moduler d'autant plus ces paramètres d'hélicité, sur la possibilité d'introduire de la chiralité dans la synthèse de ces édifices moléculaires; discriminer un énantiomère plutôt qu'un autre; et de conserver cette chiralité acquise.

Si la synthèse de structures hélicéniques restent très étudiée, il en est pas de même concernant la synthèse de molécules hélicéniques partiellement hydrogénées comportant des

hétéroatomes. De plus, il est pertinent de se demander comment l'apport de flexibilité généré par ce motif hydrogéné, affecte les paramètres d'hélicité de la molécule.

I-6-1-Voies de synthèses menant à des hélicènes partiellement hydrogénés.

Quelques exemples, décrits dans la littérature, mettent en avant des voies d'accès élégantes à ces molécules. On peut citer parmi elles, des cycloisomérisations [2+2+2] de triynes aromatiques^{19,20} métallo-assistées dans lesquelles la présence de substituants permet l'obtention d'une diastéréosélectivité complète (**Schéma 62**).

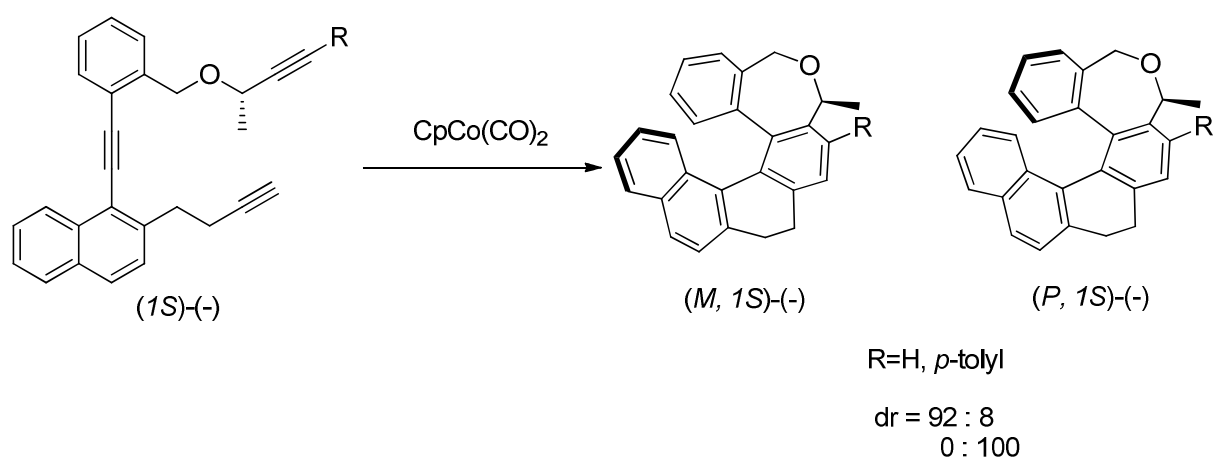


Schéma 62: Cycloisomérisation de triynes menant à des hélicènes partiellement hydrogénés diastéréosélectifs.

D'autres voies de synthèse tout aussi élégantes permettent d'obtenir des chromènes hélicoïdaux. On citera une cascade hydroarylation/cycloisomérisation intramoléculaire induite par $\text{PtCl}_2/\text{PtCl}_4$ menant au 6H-naphto[2,1-c]chromène. (**Schéma 63**)²¹

¹⁹ Sehnal, P.; Krausova, Z.; Teply, P.; Stara, I. G.; Sary, I.; Rulisek, L.; Saman, D.; Cisarova, I. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2074-2082.

²⁰ Stara, I. G.; Alexandrova, Z.; Teply, P.; Sehnal, P.; Sary, I.; Saman, D.; Budesinsky, M.; Cvacka, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2547-2550.

²¹ Storch, J.; Bernard, M.; Sykora, J.; Karban, J.; Cermak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 260-263.

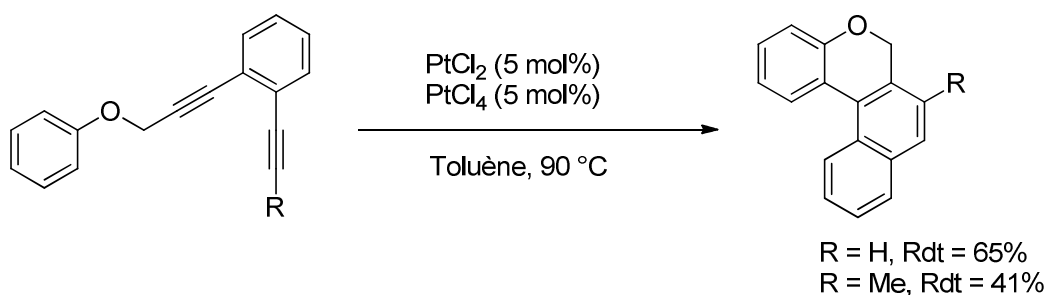


Schéma 63: Cascade hydroarylation/cycloisomérisation menant à différents chromènes.

D'autres hélicènes partiellement hydrogénés ont été synthétisés par catalyse basique, par l'utilisation de NaH dans le THF. Certaines molécules sont ensuite aromatisées par DDQ (**Schéma 64**).²²

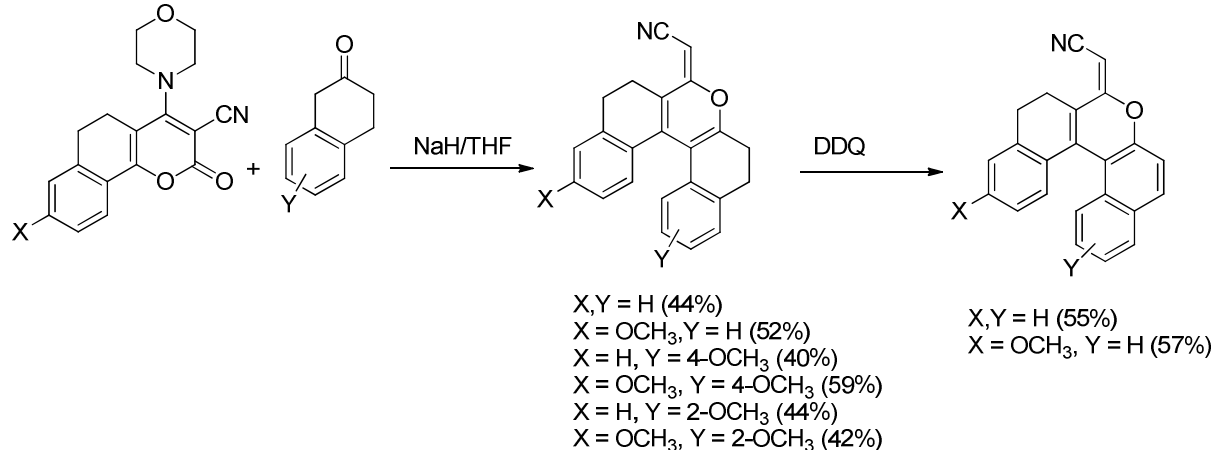


Schéma 64: Synthèse d'hélicène par catalyse basique.

La construction d'un cycle pyranique peut également s'effectuer à partir de motifs binaphtyliques porteurs de groupement -OH et -OMe. Cette substitution nucléophile intramoléculaire en présence de KOH permet un accès rapide à l'hélicène fluoré présenté ci-dessous (**Schéma 65**)²³:

²² Goel, A.; Verma, D.; Pratap, R.; Taneja, G.; Hemberger, Y.; Knauer, M.; Raghumandan, R.; Rajan Maulik, P.; Ji Ram, V.; Bringmann, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2940-2947.

²³ Rasmusson, T.; Martyn, L. J. P.; Chen, G.; Lough, A.; Oh, M.; Yudin, A. K. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7117-7120.

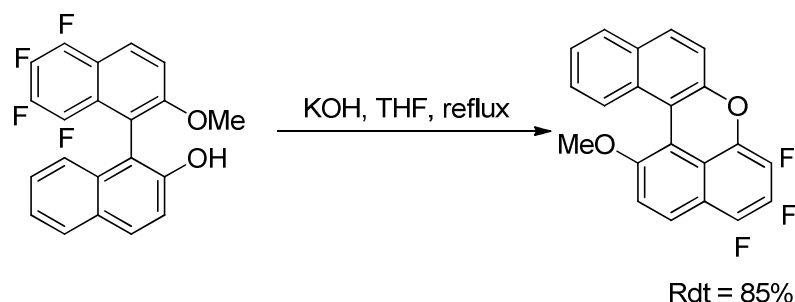


Schéma 65: Substitution nucléophile intramoléculaire.

Une variante utilisant la formation d'un cycle pyranique photoinduit a également été décrite récemment.²⁴

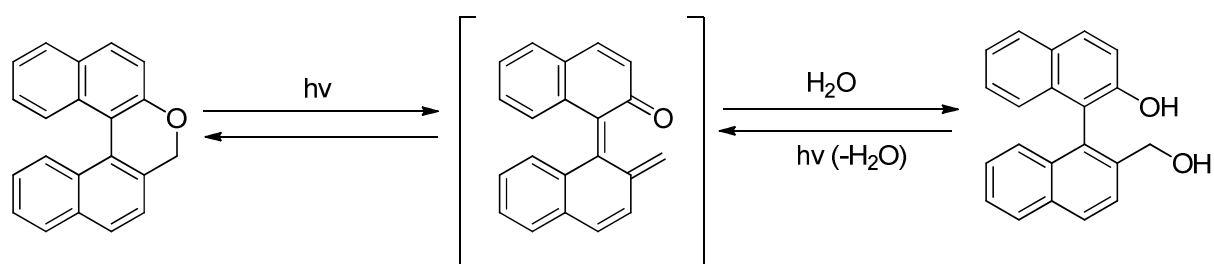


Schéma 66: Équilibre photochimique passant par un intermédiaire de type biaryl quinone.

L'irradiation à $\lambda > 350$ nm dans une solution $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, mène exclusivement à la formation du diol. De manière similaire, l'irradiation du diol à 254 nm, mène à la reformation de l'hélicène (**Schéma 66**). Il est à noter que si le binol et/ou l'hélicène sont chiraux, la chiralité est conservée lors des étapes d'irradiation, à condition que la barrière de racémisation soit suffisamment élevée.

I-7-Problématique.

De nouvelles voies de synthèse d'hélicènes (cyclisation photochimique, métathèse...) performantes sont apparues, permettant de réduire considérablement le nombre d'étapes, pour l'obtention de ces édifices moléculaires. Cependant, chaque hélicène, possède une barrière de

²⁴ Burnham, K. S.; Schuster, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12619-12625.

racémisation plus ou moins élevée. Quelques paramètres peuvent impacter cette dernière, comme notamment, l'introduction d'un hétéroatome, ou le nombre de cycles aromatiques orthocondensés. Le point crucial dans notre projet reste l'impact de l'augmentation de la flexibilité sur les cycles carbonés en complément de l'introduction d'un hétéroatome sur la barrière de racémisation.

II-Résultats et discussion.

II-1- Les β -chlorovinylaldéhydes, plateforme moléculaire menant à des structures hélicéniques partiellement hydrogénées.

II-1-1-Voie de synthèse envisagée.

La stratégie de synthèse d'hélicènes partiellement hydrogénés que nous avons envisagée est décrite ci-dessous (**Schéma 67**). Nous prévoyons, par un nombre d'étapes limitées, la formation du motif hélicénique, à partir de β -chlorovinylaldéhydes.

Cette séquence nécessite la préparation de β -chlorovinylaldéhydes. Ces fragments, sont accessibles à partir de méthylcétones par réaction de Vilsmeier-Haack. Les β -chlorovinylaldéhydes, combinent un atome de chlore vinylique/benzylique, un motif carboxaldéhyde vinylique, et un fragment éthylène flexible condensé à un aromatique et peuvent être considérés comme des précurseurs de choix particulièrement attractifs, pour la construction de divers hétérocycles^{25,26,27,28}.

²⁵ Kirsch, G.; Prim, D.; Leising, F.; Mignani, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 1005-1009.

²⁶ Prim, D.; Fuss, A.; Kirsch, G.; Silva, A. M. S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1999**, 1175-1180.

²⁷ Prim, D.; Joseph D.; Kirsch, G. *Liebigs Ann.* **1996**, 239-245.

²⁸ Soubgui, A.; Gaucher, A.; Marrot, J.; Aloui, F.; Mahuteau-Betzer, F.; Ben Hassine, B.; Prim, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *21*, 4515-4522.

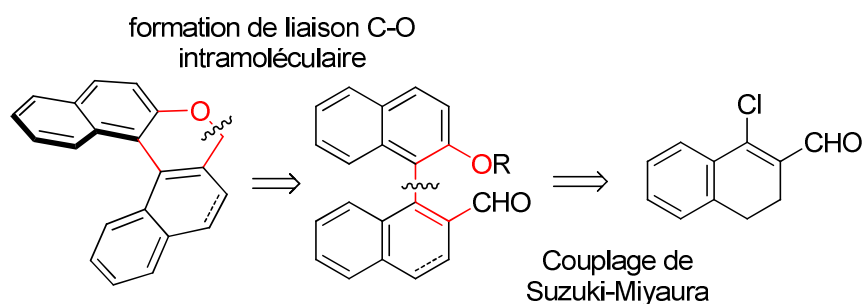


Schéma 67: Stratégie de synthèse menant à des oxahélicènes partiellement hydrogénés.

La formation du cycle pyranique pourrait être obtenue via la formation d'une liaison C-O intramoléculaire, dans la dernière étape, après réduction de la fonction carboxaldéhyde et déprotection de la fonction naphtol. Le deuxième fragment aromatique est, quant à lui, apporté lors d'une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura. Un des avantages non négligeable de notre stratégie de synthèse, repose sur l'accessibilité des réactifs commerciaux tels que la tétralone, le phénanthrone ou encore le benzopyrenone et la réactivité de ces motifs vis-à-vis du couplage pallado-catalysé.²⁹ Nous avons d'abord concentré nos efforts sur l'obtention des β -chlorovinylaldéhydes dérivés de la tétralone, du dihydrophénanthrenone et du dihydrobenzopyrenone.

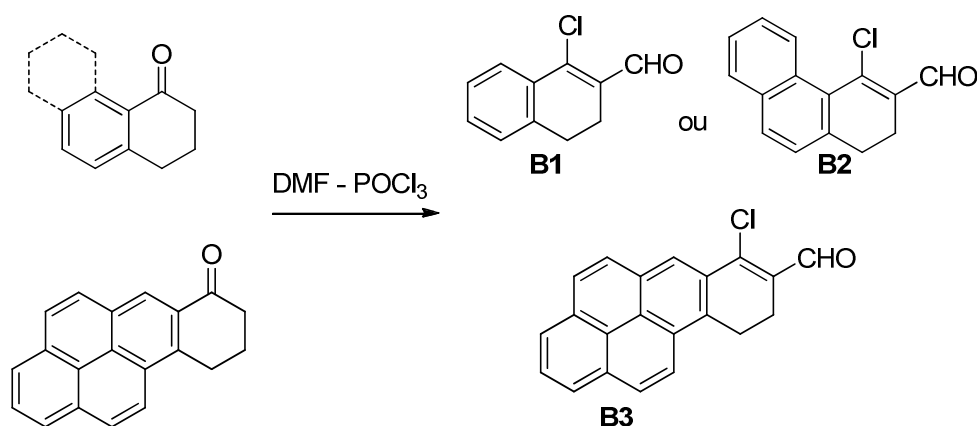


Schéma 68: Préparation des β -chlorovinylaldéhydes, issues de produits commerciaux.

Si **B1** et **B2** ont déjà été décrits, **B3** est totalement inédit. Ces β -chlorovinylaldéhydes **B1** et **B2** ont été préparés, en faisant réagir la cycloalcanone correspondante avec le réactif de

Vilsmeier-Haack (**Schéma 68**)^{29,30}. En revanche, le β -chlorovinylaldéhydes **3** inédit, a été obtenu avec un rendement confortable de 85%.

Présenté ci-dessous, le mécanisme proposé par Arnold³¹, de la réaction de Vilsmaier-Haack (**Schéma 69**). La première étape (1) consiste en la formation du réactif de Vilsmaier-Haack. La tétralone utilisée est énolée en milieu acide (2). Le réactif de Vilsmaier-Haack est additionné sur l'énol (3) après perte d'une molécule d'HCl, une deuxième molécule du réactif de Vilsmaier-Haack réagit avec la cétone en formant une espèce bicationique. Les ions chlorures du milieu permettent l'accès au sel d'iminium qui est hydrolysé pour conduire à **B1**.

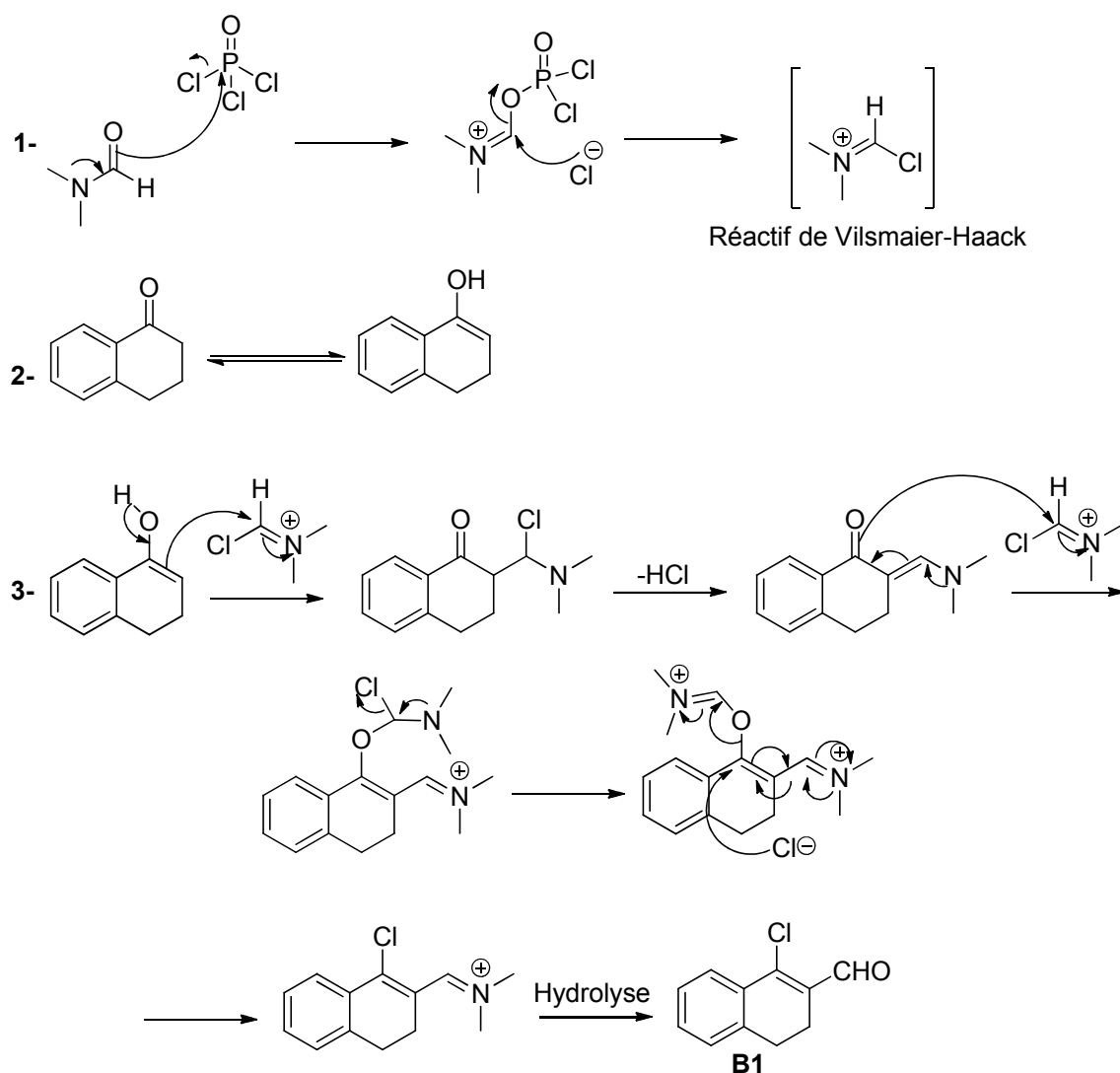


Schéma 69: Mécanisme proposé de la réaction de Vilsmaier-Haack sur un dérivé tétralone.

²⁹ Hesse, S.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1213-1215.

³⁰ Yamamoto, K.; Okazumi, M.; Suemune, H.; Usui, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1806-1809.

³¹ Marson, C. M.; Giles, P. R. *Synthesis using Vilsmeier Reagents* **1994**, CRC Press: Boca Raton.

Les trois plateformes obtenues, sont utilisées pour la synthèse d'hélicènes partiellement hydrogénés.

II-1-2-Synthèse de molécules hélicéniques racémiques.

II-1-2-1-Construction d'un [5]-oxahélicène partiellement hydrogéné, à partir de la plateforme B1.

La prochaine étape consiste à introduire le groupement 2-méthoxynaphtyl sur le β -chlorovinylaldéhyde **B1**.

Ce groupement peut être introduit par réaction de couplage de Suzuki-Miyaura. Cette réaction représente un challenge synthétique car la cible envisagée est un binaphtyle *ortho, ortho'*-substitué, conférant une contrainte stérique importante. Nous avons utilisé un complexe pma-Pd "maison" afin de tester son activité catalytique pour cette réaction de couplage (**Schéma 70**). Le résultat s'est malheureusement avéré non concluant. Le motif hydrogéné flexible du β -chlorovinylaldéhydes **B1** ne semble pas contrebalancer la difficulté d'obtention de cibles binaphtyliques *ortho, ortho'*-substitués par couplage de Suzuki-Miyaura.

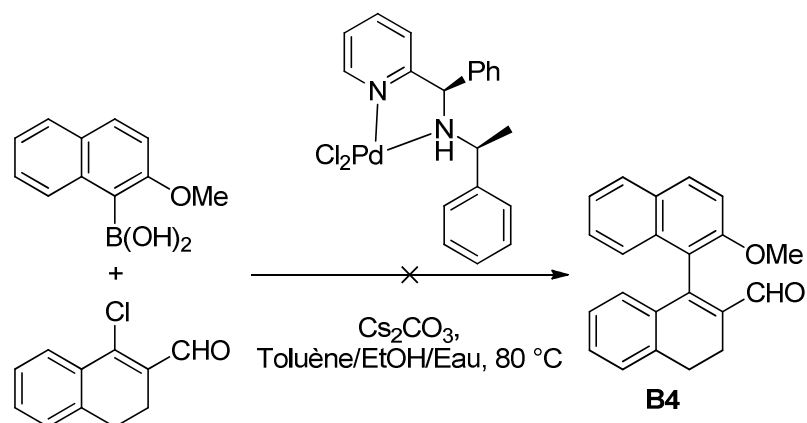


Schéma 70: Test d'un complexe pma-Pd maison dans une réaction de Suzuki-Miyaura.

La réaction de couplage de Suzuki-Miyaura, a donc été envisagée avec un système catalytique à base de ligands phosphorés (voir chapitre 2). Cette option pour assembler deux briques moléculaires naphtyliques, s'est révélée plus satisfaisante car le composé binaphtyl **B4** est obtenu avec un rendement de 93% en présence de SPhos.

La synthèse du [5]-oxahélicène est présentée ci-dessous (**Schéma 71**). La réduction de la fonction aldéhyde par le borohydrure de sodium, suivie par la déprotection de l'éther méthylique à l'aide de BBr_3 , et enfin, la cyclisation, par substitution nucléophile intramoléculaire, effectuée en milieu basique (KOH 2M, THF, t.a. 18h). A partir de **B4**, la séquence qui mène à l'hélicène **B5** s'effectue sans purification intermédiaire.

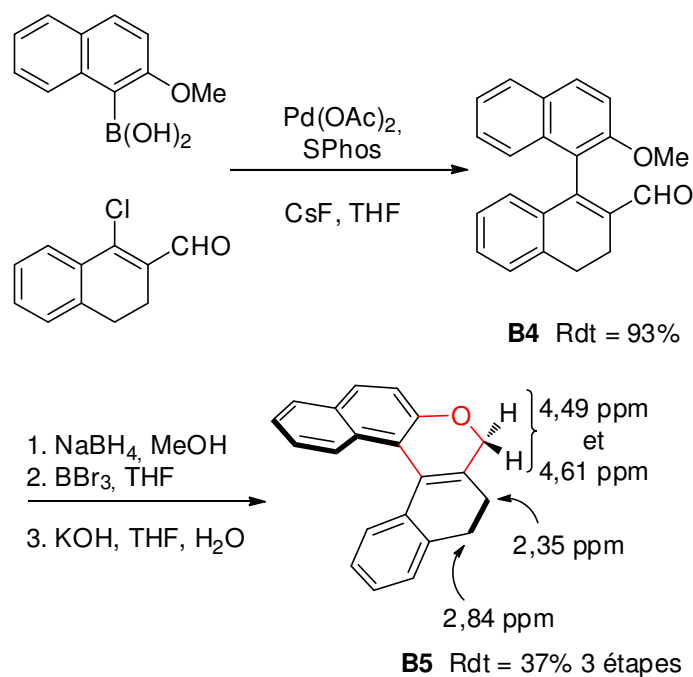


Schéma 71: Synthèse du [5]-dihydrooxahélicène **B5**.

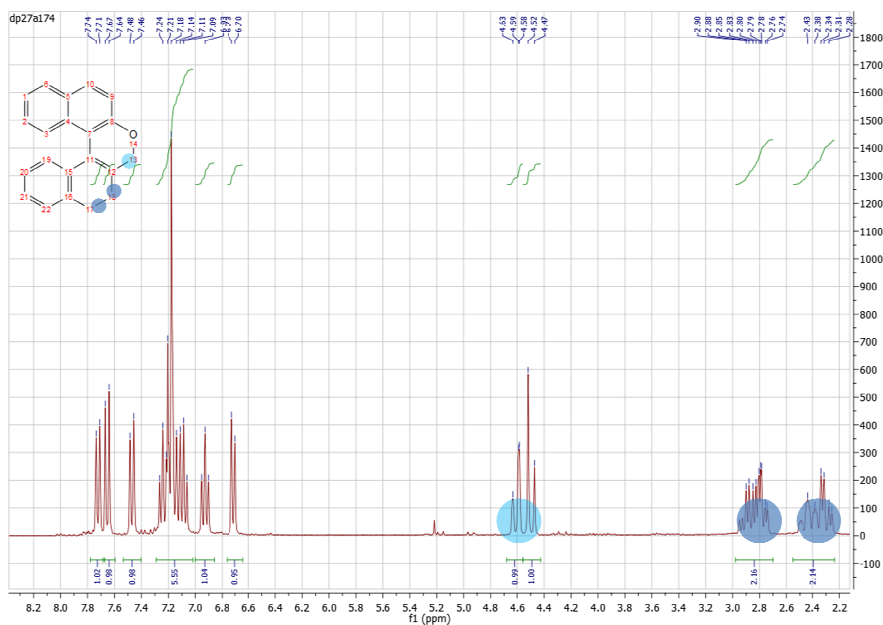


Figure 31: Spectre RMN ^1H du composé **B5**.

Le [5]-oxahélicène **B5** a été obtenu, avec un rendement de 37%, sur 3 étapes. Des déplacements chimiques caractéristiques en ^1H RMN montrent la présence de protons géminaux benzyliques ($\delta = 4,49$ ppm et 4,61 ppm) et de protons correspondants aux cycles partiellement hydrogénés ($\delta = 2,35$ ppm et 2,84 ppm) (**Figure 31**).

II-1-2-2-Construction d'un [5]-oxahélicène, à partir de la plateforme B3.

La même stratégie a été appliquée sur le β -chlorovinylaldéhydes **B3** (**Schéma 72**). De manière similaire, la réaction de couplage permet d'obtenir le composé **B6** avec un bon rendement (80%). La réduction du motif carboxaldéhyde a été effectuée, en donnant le méthylalcool **B7** avec un rendement de 85%.

Malheureusement, la déprotection de l'éther méthylique s'est avérée difficile. Plusieurs méthodes de coupure de la liaison C-O ont été testées (BBr_3 , TMSCl/NaI , AlCl_3 , FeCl_3 , SOCl_2 , HBr), sans succès (**Schéma 72**).

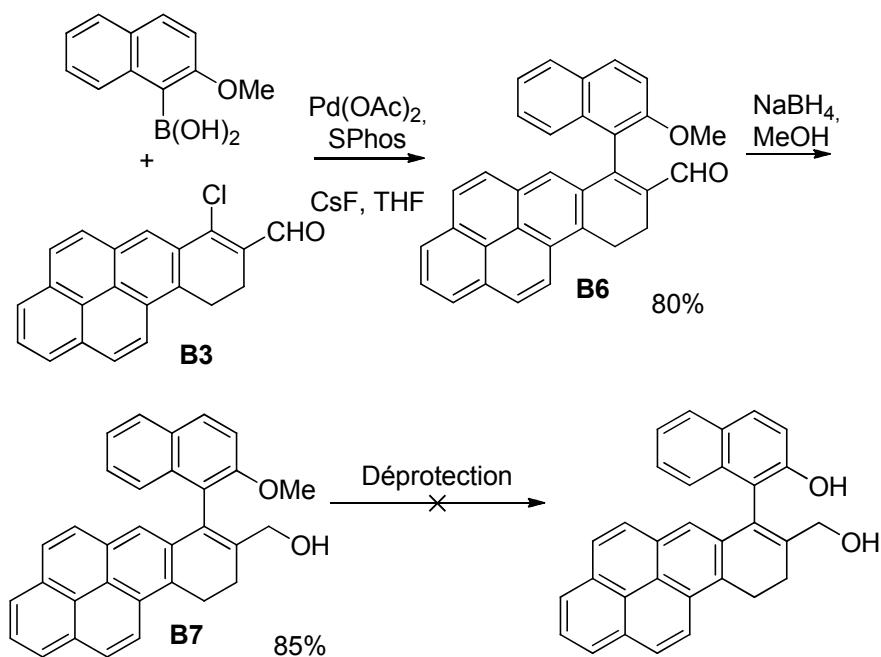


Schéma 72: Tentative de [5]-oxahélicène étendu dihydrogéné.

C'est pourquoi, nous avons alors décidé d'aromatiser le motif benzopyrène, afin de rigidifier la structure, en utilisant 1,6 équivalent de DDQ dans le dichlorométhane, à température

ambiante. Le composé **B8** est synthétisé avec un rendement quantitatif (**Schéma 73**). Le [5]-oxahélicène **B9** est finalement obtenu avec un rendement de 55%, après déprotection au BBr_3 et cyclisation en conditions basiques. La présence de signaux caractéristiques benzyliques en RMN proton ($\delta = 5.20 \text{ ppm}$ et 5.43 ppm) (**Figure 32**) et en concordance avec la structure **B9**.

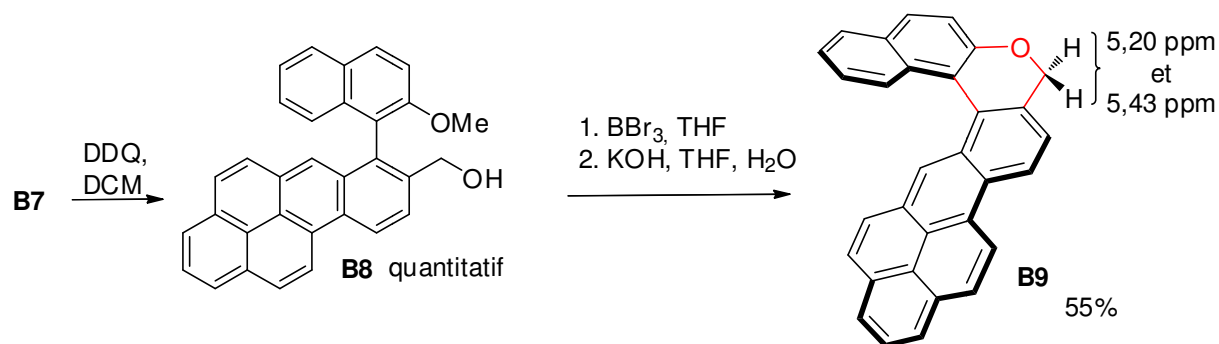


Schéma 73: Accès à un [5]-oxahélicène étendu.

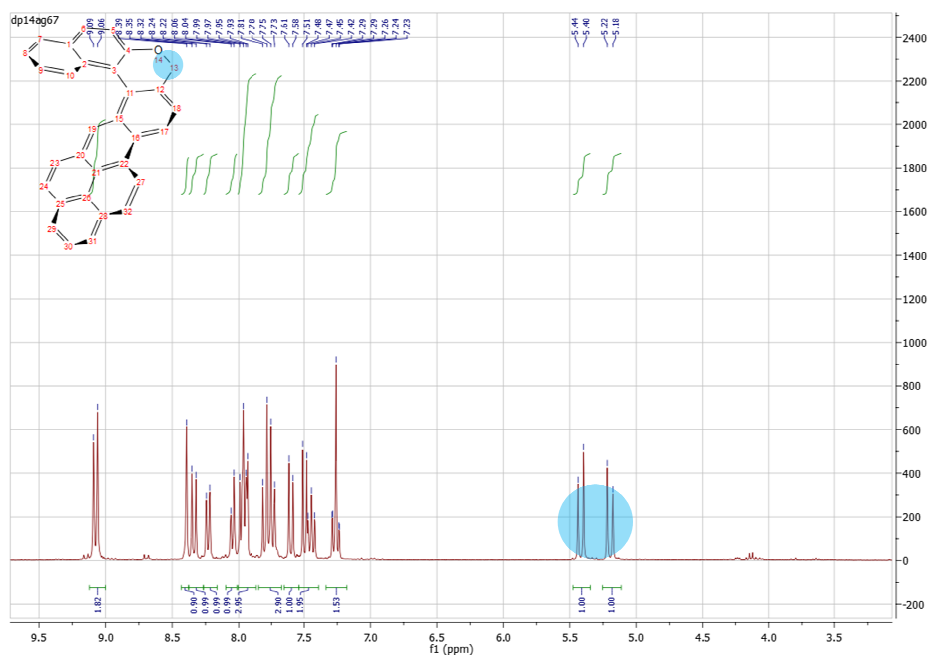


Figure 32: Spectre RMN ^1H relatif au composé **B9**.

Des analyses de diffraction rayon-X ont confirmé la structure en hélice du composé **B9**. Le fragment méthylène et l'atome d'oxygène du cycle pyranique se retrouvent de part et d'autre du plan médian (**Schéma 74**), ce qui démontre la présence des deux énantiomères M et P.

Comme indiqué ci-dessous, le réseau cristallin est formé par un agencement de deux (M)-**B9** et deux (P)-**B9**. Le long d'un axe, chacune de ces quatre molécules forment un agencement colonnaire résultant d'interactions intermoléculaires bien définies π - π (3,52 Å) entre les unités adjacentes planes de benzopyrène.

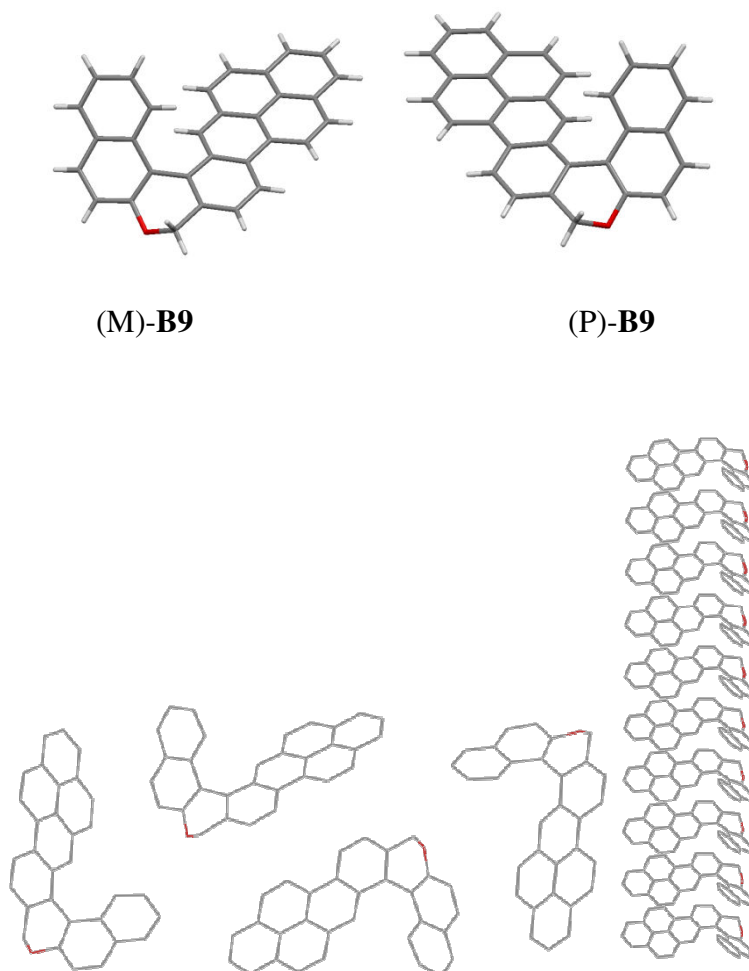


Schéma 74: Architecture moléculaire du [5]-oxahélicène **B9**.

II-1-2-3-Construction d'oxahélicènes partiellement hydrogéné, à partir de la plateforme **B2**.

II-1-2-3-1- Limitations de la voie de synthèse

Nous nous sommes ensuite concentrés sur la préparation d'oxahélicènes à partir de la β -chlorovinylaldéhyde **B2**. A partir de cette plateforme, nous envisageons l'accès à un dihydro

[5]- et/ou [6]-oxahélicène suivant la brique boronique utilisée. En effet un fragment phényl conduirait à un [5]-hélicène et un fragment naphtyl à un [6]-hélicène.

Les produits de couplage **B10** et **B11** sont obtenus avec des rendements satisfaisants de 97% et 60% respectivement (**Schéma 75**). Cependant, l'installation du fragment naphtyl nécessite un autre système catalytique, plus performant, Pd(OAc)₂/SPhos, afin d'optimiser la formation du produit de couplage désiré, et de limiter les produits secondaires du couplage de Suzuki-Miyaura (homocouplages, produits déshalogénés). L'acide méthoxyphénylboronique apporte moins de contrainte stérique, c'est pourquoi, l'utilisation du système catalytique Pd(OAc)₂ est suffisante à la formation de **B10**.

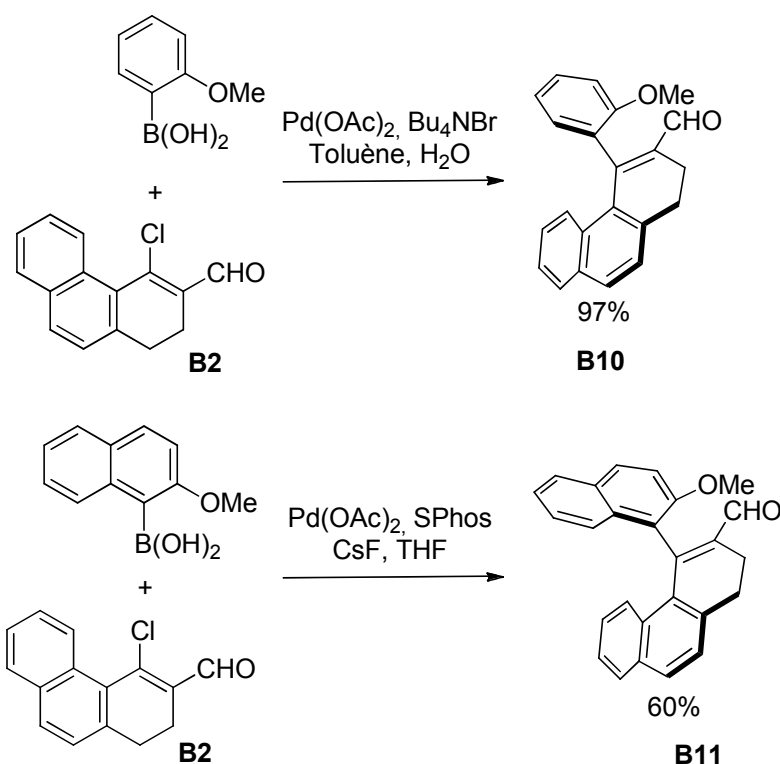
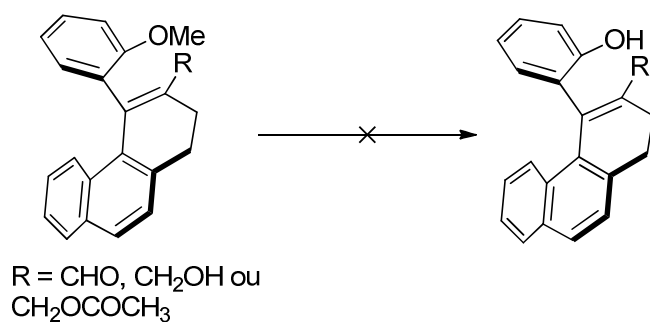


Schéma 75: Produits de couplage de Suzuki-Miyaura issus du β-chlorovinylaldéhyde **B2**.

L'étape suivante consiste à déprotéger la fonction alcool. Comme le montre le **Tableau 17**³², l'utilisation de plusieurs méthodes généralement utilisées pour cliver les méthylarylethers se sont révélées inopérantes.

³² Pour les méthodes de clivage d'étheroxyde voir Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. "*Protective groups in organic synthesis*", **1991**, p16, Wiley-interscience, John Wiley & Sons, Inc.



Entrée	R	Conditions testées	Produit
1	-CHO	BBr ₃ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C puis t.a. , 2 h	/
2	-CHO	TMSCl, NaI, ACN t.a, 3 h puis reflux 1 nuit	/
3	-CHO	SOCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , reflux, 1 h 30	/
4	-CH ₂ OH	BBr ₃ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C puis t.a. , 2 h	/
5	-CH ₂ OH	TMSCl, NaI, ACN t.a, 3 h puis reflux 1 nuit	/
6	-CH ₂ OH	SOCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , reflux, 1 h 30	/
7	-CH ₂ OCOCH ₃	TMSCl, NaI, ACN t.a, 3 h	/
8	-CH ₂ OCOCH ₃	AlCl ₃ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 30 min	/
9	-CH ₂ OCOCH ₃	FeCl ₃ , AcOAc, 80°C, 1 nuit	/
10	-CH ₂ OCOCH ₃	HBr, AcOH, reflux 2 h, puis t.a. 48 h	/

Tableau 17: Conditions de déprotection testées.

Afin de résoudre ce problème récurrent de déprotection, nous avons testé diverses conditions (**Tableau 17**), sur le composé réduit, avec une fonction alcool libre (entrées 4, 5, 6). N'ayant obtenus aucuns résultats probants, la fonction alcool a été protégée par un groupement acétyl pour éviter l'empoisonnement du dérivé boré. Dans ce cas également, nous n'avons pas observé de déprotection (entrées 7, 8, 9, 10). La dernière possibilité s'offrant à nous, a été de tester les méthodes de déprotection sur le composé **B10** initial, avant réduction (entrées 1,2,3), malheureusement même en présence de la fonction aldéhyde nous n'avons pas réussi à obtenir le phénol déprotégé.

Quel que soit le réactif utilisé, aucunes des conditions testées (BBr_3 , AlCl_3 , FeCl_3 , SOCl_2 , Me_3SiI , HBr-AcOH) ne permet de cliver la liaison O-Me.

Une autre alternative a été envisagée, concernant la formation du [5]-hélécène, via un intermédiaire lactone (**Schéma 76**). Une réaction de couplage entre le β -chlorovinylaldéhyde **B2** et l'acide boronique 2-hydroxybenzène a conduit à **B13** avec un rendement de 73%. Cette dernière peut être considérée comme un [5]-hélécène particulier. Cependant, la réduction de la lactone par LAH suivie par la cyclisation intramoléculaire par KOH ou APTS, ne nous a pas permis ni d'identifier ni d'isoler le [5]-oxahélécène ciblé.

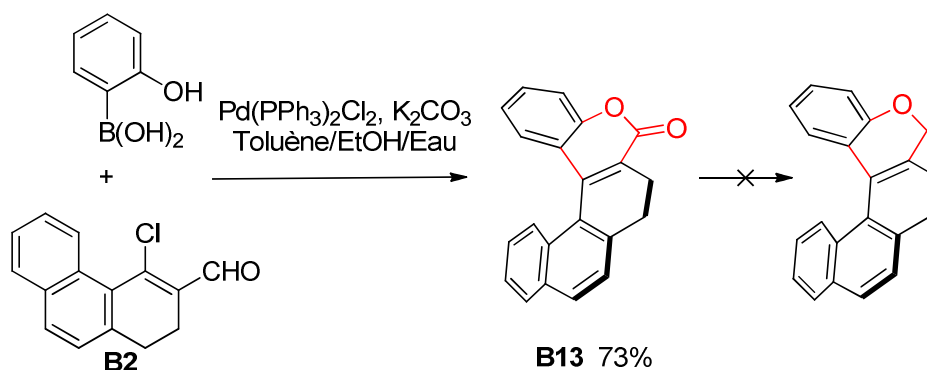


Schéma 76: Synthèse de la lactone hélécénique **13**.

II-1-2-3-2-Alternative menant à un [6]-oxahélécène.

Nous nous sommes ensuite tournés vers la préparation du [6]-oxahélécène (provenant toujours du β -chlorovinylaldéhyde **B2**). Compte-tenu des différents problèmes potentiels énoncés précédemment concernant la déprotection, nous avons décidé d'aromatiser complètement la

molécule **B11**. En présence de DDQ au reflux du toluène suivi de la réduction de la fonction carboxaldéhyde, l'alcool **B14** est obtenu avec un rendement de 92% en 2 étapes (**Schéma 77**).

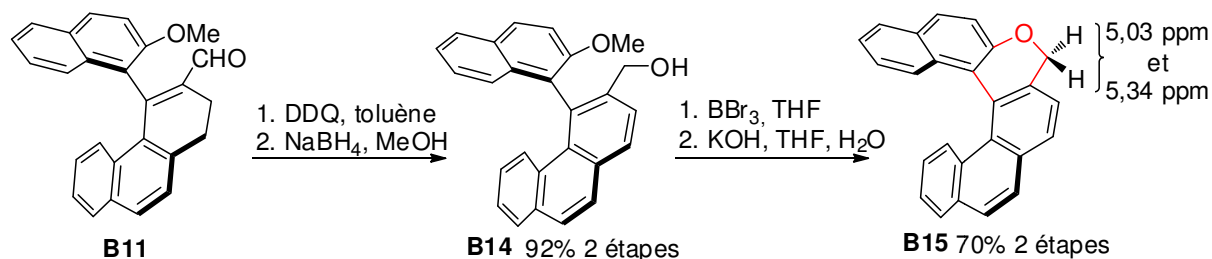


Schéma 77: Préparation du [6]-oxahélicène **B15**.

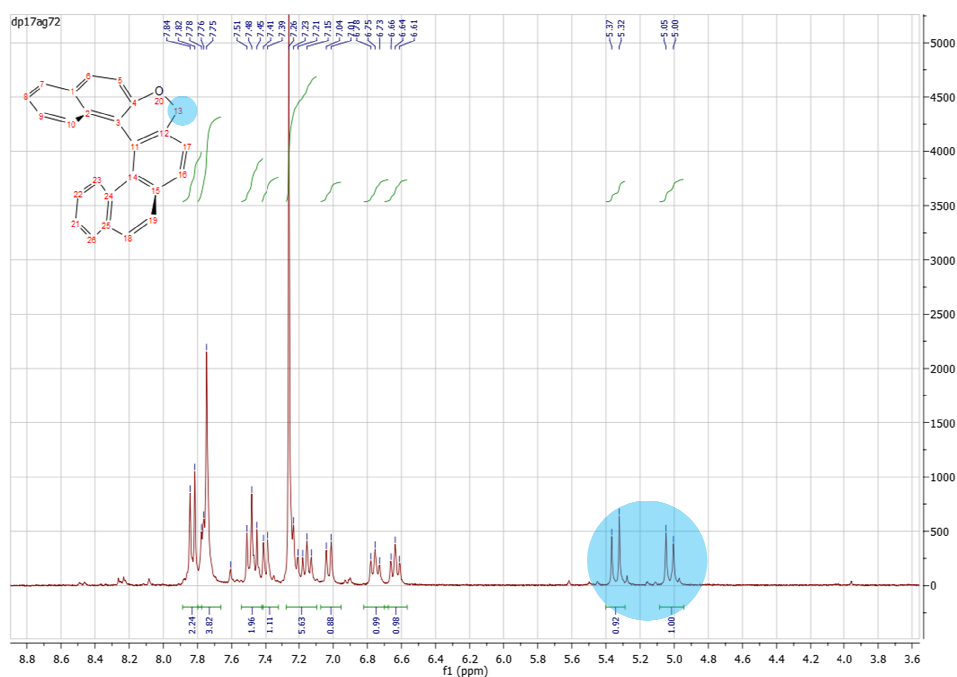


Figure 33: Spectre RMN ¹H du composé **B15**.

Le [6]-oxahélicène **B15** est obtenu avec un rendement de 70% en 2 étapes, impliquant le clivage de la liaison O-Me par BBr₃ et la formation du cycle pyranique par substitution nucléophile intramoléculaire sous conditions basiques (KOH). Les signaux caractéristiques des protons géminaux du cycle pyranique sont observés en RMN ¹H, ayant pour valeurs δ = 5,03 ppm et 5,34 ppm confirmant l'obtention de l'hélice **B15** (**Figure 33**).

II-1-3-Vers la synthèse énantioenrichie.

L'obtention de dihydrohélécènes ne semble pas si aisée. Elle n'est possible qu'à partir de la plateforme β -chlorovinylaldéhyde **B1**. L'étape délicate de déprotection du méthoxynaphtalène, *via* BBr_3 , ne fonctionne que dans ce cas précis, où la brique est partiellement hydrogénée. Dans les autres cas, il est nécessaire d'aromatiser la molécule au préalable.

La possibilité d'introduire de la chiralité, dans le but d'obtenir des hélécènes partiellement hydrogénés énantioenrichis, avec notre stratégie de synthèse, est possible pour le composé **B5**. Nous pouvons, à titre comparatif, viser la cible aromatique homologue de **B5**, afin de pouvoir mesurer l'impact de la rigidité / flexibilité sur l'induction chirale introduite (**Figure 34**).

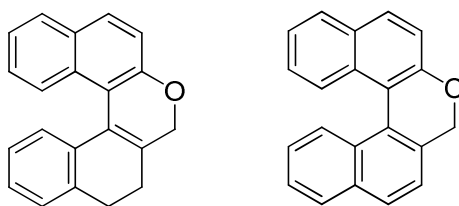


Figure 34: Cibles envisagées.

II-2-Synthèse asymétrique de structures hélécéniques.

Ces deux cibles (**Figure 34**) sont accessibles par la même stratégie reposant sur un couplage de Suzuki-Miyaura comme étape-clé, permettant d'induire de la chiralité, et une séquence d'aménagement fonctionnel permettant de fermer l'hélice.

II-2-1-Couplage atroposélectif.

Compte-tenu des avancées récentes dans ce domaine, le challenge serait de trouver un système catalytique capable d'assurer la formation de liaison C-C de manière non racémique, compatible avec l'encombrement stérique du vinylaldéhyde, ou naphtyl et de l'acide boronique *ortho*-substitué. Si, des composés non racémiques binaphtyliques monosubstitués représentent

les cibles les plus étudiées utilisant des systèmes catalytiques à base phosphine^{33,34,35} ou pyridine^{36,37}; la préparation asymétrique des 2,2' binaphtyls disubstitués reste un défi synthétique de taille.

La présence du fragment éthylène sur le β -chlorovinylaldéhyde **B1** pourrait générer plus de flexibilité et donc pourrait être bénéfique à la réaction de couplage. Dans ce contexte, nous avons testé différents systèmes catalytiques. Nous avons tenté d'utiliser un complexe synthétisé par le laboratoire, avec un motif pma. Ce dernier s'est révélé inefficace pour promouvoir ce couplage de Suzuki-Miyaura, c'est pourquoi nous avons, par suite, choisi l'association $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PFNMe}$ rapportée par Espinet (**Figure 35**)³⁸ (**Tableau 18**).

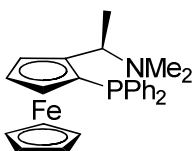


Figure 35: Ligand PFNMe utilisé par Espinet.

³³ Tang, W.; Patel, N. D.; Xu, G.; Xu, X.; Savoie, J.; Ma, S.; Hao, M.-H.; Keshipeddy, S.; Capacci, A. G.; Wei, X.; Zhang, Y.; Gao, J. J.; Li, W.; Rodriguez, S.; Lu, B. Z.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2258-2261.

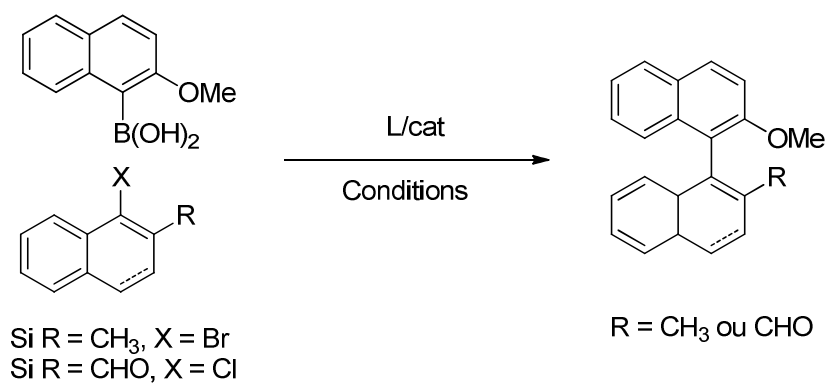
³⁴ Shen, X.; Jones, G. O.; Watson, D. A.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 11278-11287

³⁵ Baudoin, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223-4229.

³⁶ Yamamoto, T.; Akai, Y.; Nagata, Y.; Suginome, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8844-8847.

³⁷ Grach, G.; Pieters, G.; Dinut, A.; Terrasson, V.; Medimagh, R.; Bridoux, A.; Razafimahaleo, V.; Gaucher, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Prim, D.; Gil, R.; Giner Planas, J.; Vinas, C.; Thomas, I.; Roblin, J.-P.; Troin, Y. *Organometallics* **2011**, *30*, 4074-4086.

³⁸ Genov, M.; Almorin, A.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9346-9352.



Dérivé halogéné	Conditions	Rendement	ee
	 Cs_2CO_3 , Toluène/EtOH/Eau, 80°C	/	/
	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PFNMe}$ CsF , THF, reflux	58%	51%
	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PFNMe}$ CsF , THF, reflux	19%	73%

Tableau 18: Conditions pour le couplage de Suzuki-Miyaura binaphtylique atroposélectif.

L'utilisation du système catalytique d'Espinet s'est révélé efficace, permettant d'obtenir le composé **B4** avec un rendement satisfaisant de 58% et un excès énantiomérique non négligeable de 51%.

Le composé **B16** a été obtenu avec un rendement modeste de 19%, et un excès énantiomérique satisfaisant de 73%. Ces résultats concordent avec ceux de la littérature³⁸, et démontrent qu'une augmentation de la rigidité du substrat, permet d'obtenir une atroposélectivité meilleure lors de la réaction de couplage.

II-2-2 Aménagement fonctionnel

Ayant obtenu les composés **B4** et **B16** de manière non racémique, il reste à procéder à un aménagement fonctionnel permettant d'obtenir les structures hélicéniques désirées. Malheureusement, après une séquence réduction-déprotection-cyclisation, le [5]-oxahélicène **B5** est obtenu de manière racémique (**Schéma 78**).

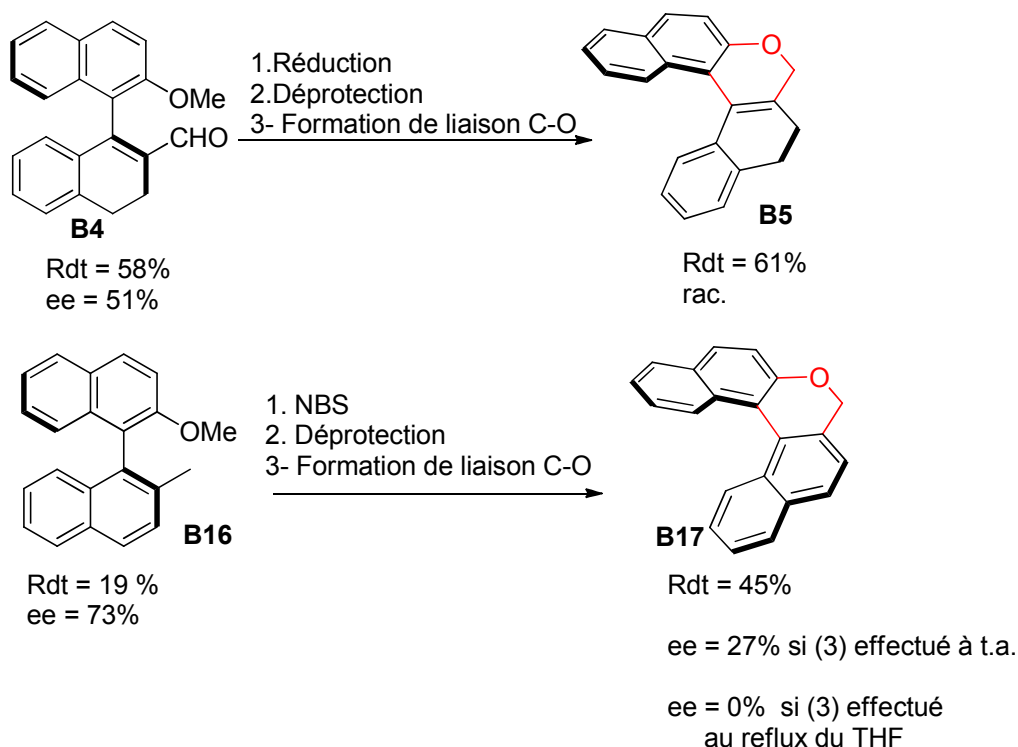


Schéma 78: Aménagement fonctionnel menant aux composés **B5** et **B17**.

La même stratégie a été appliquée au 1-bromo-2-méthyl-naphtalène. Cependant, **B16** ne présente plus de fonction carboxaldéhyde, une modification dans la stratégie de synthèse est donc nécessaire pour obtenir le [5]-oxahélicène **B17** correspondant. Après le couplage de Suzuki, une bromation radicalaire assurée par NBS, permet d'installer l'atome de brome. Après déprotection au BBr_3 , l'étape de cyclisation intramoléculaire conduit à l'hélicène **B17** avec un rendement de 45% pour 3 étapes et un excès énantiomérique de 27%³⁹.

³⁹ Pieters, G.; Gaucher, A.; Prim, D.; Marrot, J. *Chem. Commun.* **2009**, 4827–4828.

Il est important de préciser que si la dernière étape de cyclisation intramoléculaire s'effectue au reflux du THF et non à température ambiante, l'hélicène **B17** est obtenu de manière racémique.

II-2-3-Résultats et analyse.

Si l'apport de flexibilité, induit par la présence du fragment éthylène sur le substrat vinylaldéhyde, semble être bénéfique à la première étape de couplage, il est possible qu'il puisse être dommageable lors de la conversion de chiralité axiale en chiralité hélicoïdale, pendant la construction du motif hélicène.

En apportant plus de rigidité au dérivé halogéné de départ, il semble qu'il soit plus aisé conserver la chiralité, apportée lors de l'étape de couplage au gré des étapes successives.

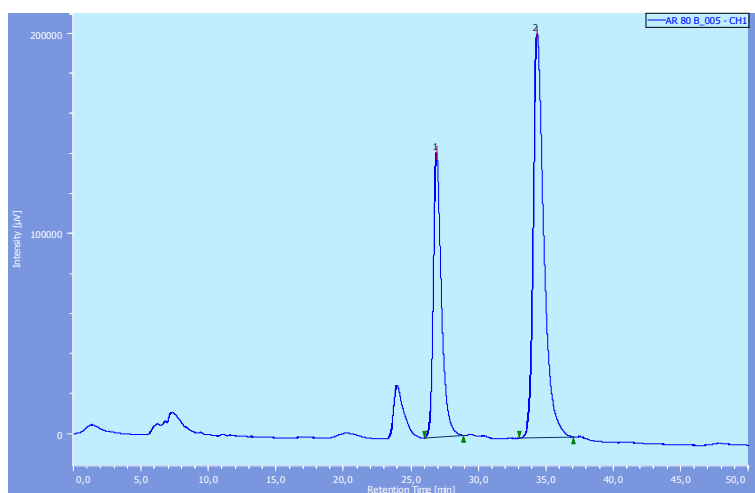


Figure 36: Chromatogramme effectué à l'issue de la synthèse montrant l'hélicène **B17** énantiomériquement enrichi.

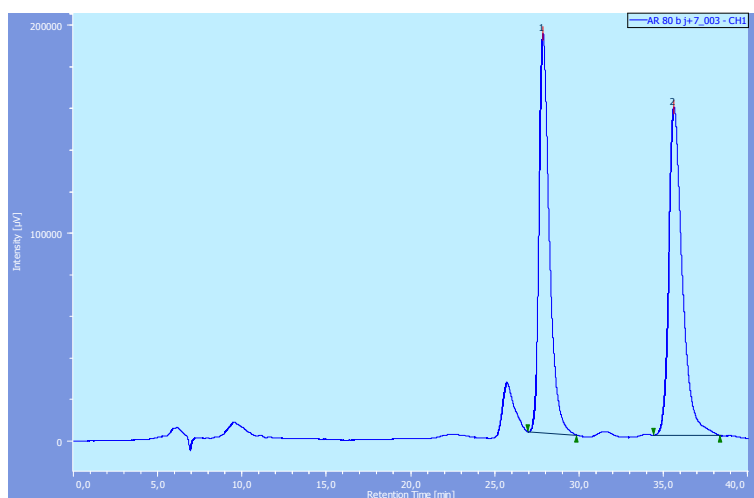


Figure 37: Chromatogramme représentant l'hélicène **B17** au bout d'une semaine, en solution.

A titre d'exemple, les **Figure 36** et **Figure 37**, montrent les chromatogrammes qui ont été réalisés afin de déterminer l'excès énantiomérique de l'hélicène **B17**, l'un à l'issue de la réaction confirmant qu'un excès énantiomérique de 27% a été obtenu, et l'autre au bout d'une semaine en solution. La baisse de l'excès énantiomérique observée lors de cette séquence peut être attribuée à plusieurs facteurs. L'énergie nécessaire pour installer l'atome de brome lors de l'étape de bromation radicalaire. Cette réaction s'effectue au reflux du CCl_4 (77°C). A cette température, une racémisation partielle reste possible soit du réactif **B16**, soit du produit bromé, à t.a. La racémisation peut s'effectuer également de par la trop faible barrière de racémisation de l'édifice hélicoïdal **B17** obtenu. En effet, au bout d'une semaine, à température ambiante, le composé **B17** s'est totalement racémisé.

II-2-3-2-Comparaison théorique entre dihydro[5]-hélicène et [5]-hélicène.

Ces constatations permettent de mettre en évidence une trop faible barrière de racémisation. Pour appuyer cette idée, des calculs DFT ont été effectués. L'hélicène **B17** possède une barrière de racémisation de 105 kJ/mol, tandis que celle du composé **B5**, plus flexible s'élève à 73 kJ/mol, ce qui correspond à une interconversion environ dix fois plus rapide à température ambiante.

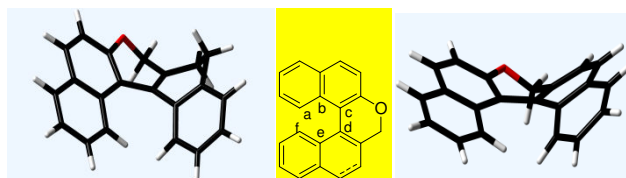


Figure 38: Etat de transition menant à la racémisation pour le [5]-oxahélicène **5** (à gauche) et **17** (à droite) (B3LYP/6-31+G(d,p) 298.15K, et 1 atmosphère (phase gazeuse)).

Comme mentionné sur la **Figure 38**, l'état de transition de racémisation montre une structure en enveloppe recourbée pour les composés **B5** et **B17**.

	Φ_{abcd}	Φ_{cdef}
ET^a 5	-21°	+66°
ET^a 17	-24°	+47°

^a : état de transition de racémisation.

Tableau 19: Angles dièdres à l'état de transition pour les composés **B5** et **B17**.

Le **Tableau 19** montre les angles de torsion relatifs au composé **B5** et son homologue aromatique **B17** avec une torsion plus marquée pour le composé **B5**. La présence du fragment éthylénique (**B5**) génère un état de transition plus flexible qui rend une racémisation possible à température ambiante.

II-3- Extension vers le [6]-dioxahélicène.

Nous nous sommes interrogés sur la possibilité de réaliser un double couplage de Suzuki-Miyaura, en partant d'un motif dihalogéné (**Schéma 79**), et d'enchaîner les réactions successives décrites préalablement pour mener à un [6]-dioxahélicène inédit, et la possibilité, ensuite d'incorporer de la chiralité.

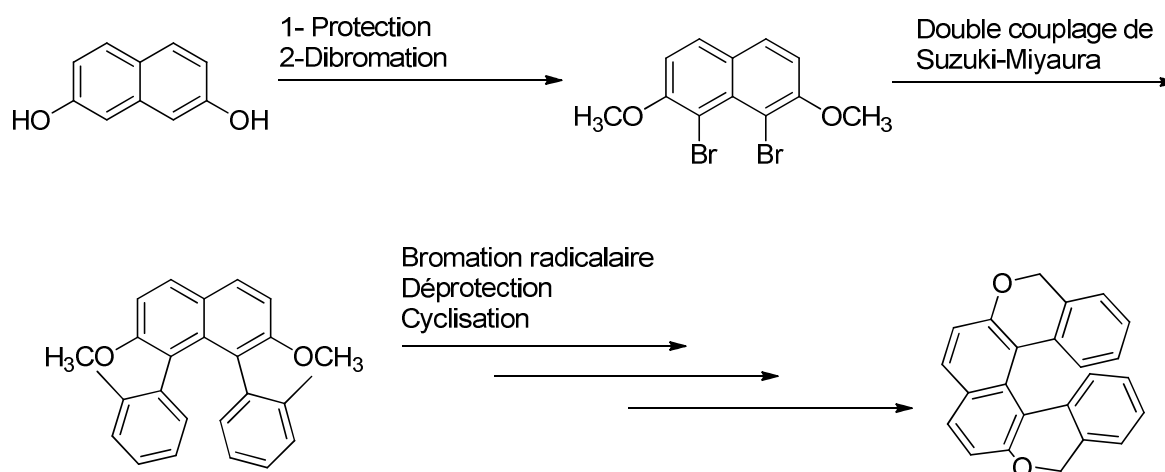


Schéma 79: Voie de synthèse envisagée menant à un [6]-dioxahélicène.

Dans cette séquence, le 2,7-dihydroxynaphtalène accessible commercialement est utilisé comme réactif (**Schéma 80**). Il est nécessaire de protéger les deux fonctions alcools par CH_3I , pour permettre la double bromation par NBS. La plateforme dibromée **B19** est obtenue avec un rendement de 56%. Nous procédons ensuite au double couplage de Suzuki-Miyaura, avec des conditions classiques, 10 mol % $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$, 4 eq d'acide boronique et 8 eq de CsF. Cependant, il est indispensable de recharger le milieu réactionnel en système catalytique toutes les 24h. Cette étape génère la formation de produits secondaires (homocouplages, produits déshalogénés, produits déborylés). Le produit bis-couplé escompté n'a pu être obtenu, ne permettant pas d'accéder au [6]-hélicène par suite. En revanche, le composé **B20** est obtenu avec un rendement faible de 16%. De manière surprenante, il s'agit du produit monocouplé et déshalogéné. Ce dernier est obtenu à l'issue de la première réaction de couplage, la liaison C-Br résiduelle est le siège d'une insertion du métal lors de l'étape d'addition oxydante. L'augmentation de la contrainte stérique due à la présence d'un groupe *ortho*-tolyl et d'un groupe méthoxy ne permet pas d'entraîner le cycle catalytique. Il en résulte la formation du composé **B20** majoritaire. Après bromation radicalaire, déprotection et cyclisation, le [4]-oxahélicène **B21** est isolé avec un rendement de 23% en 3 étapes (**Schéma 80**).

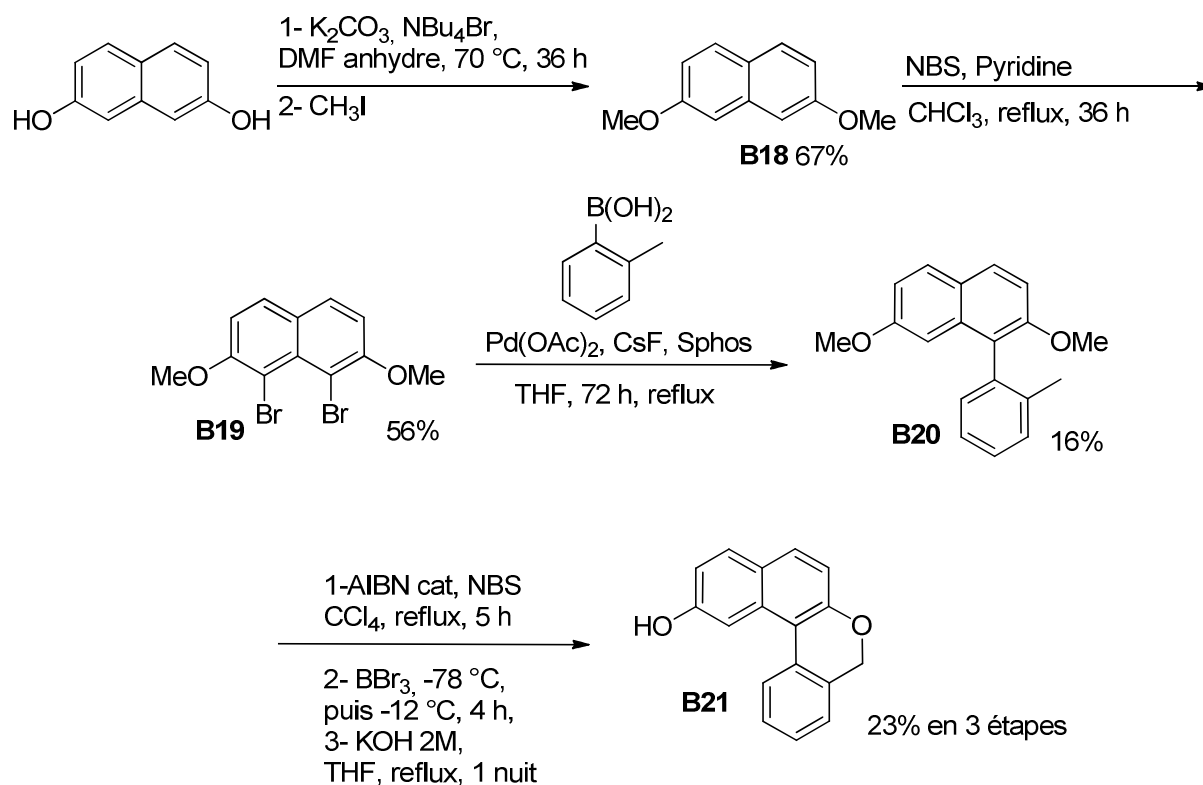


Schéma 80: Obtention d'un [4]-hélécène hydroxylé.

III-Bilan et perspectives.

Une voie de synthèse valable a été mise en place, pour synthétiser diverses structures hélicéniques, de taille variable ([5]- et [6]-hélécènes) à partir d'intermédiaires communs, les β -chlorovinylaldéhydes. Une séquence courte impliquant un couplage de Suzuki-Miyaura, une réduction du motif aldéhyde et une formation de liaison C-O intramoléculaire mène à ces édifices moléculaires. Notre approche permet d'accéder à des structures plus sophistiquées, comme l'hélécène **B9**, moyennant la préparation du β -chlorovinylaldéhyde **B3**.

Un seul composé partiellement hydrogéné a été synthétisé, à partir du β -chlorovinylaldéhyde **B1**, ce qui démontre que l'obtention de ces composés n'est pas aisée. En effet, l'étape de clivage de la liaison O-Me, s'est révélée ardue et n'est possible que lorsque la plateforme est complètement aromatisée ce qui nous a permis d'obtenir 4 structures hélicéniques complètement aromatiques.

La chiralité a été apportée lors d'une étape de Suzuki-Miyaura atroposélective. Cependant, une perte de chiralité a été observée lors de la synthèse du [5]-oxahélicène partiellement hydrogéné, menant à un mélange racémique, mais également sur l'homologue aromatique, puisque l'excès énantiomérique diminue de 73% à 27% successivement lors des 3 étapes de la séquence.

Cette diminution ou perte complète de chiralité peut s'expliquer, d'une part, par la faible barrière de racémisation inhérentes aux molécules synthétisées, confirmée par les calculs DFT et d'autre part, par l'apport d'énergie nécessaire à l'étape de bromation radicalaire, en vue de l'obtention du composé **B17**.

Il semblerait que la flexibilité, apportée par le motif hydrogéné, soit défavorable à la conservation de la chiralité.

Le fait d'incorporer des groupements sur l'hélice, ou plusieurs hétéroatomes, permettrait peut-être d'augmenter la barrière de racémisation et de générer des édifices configurationnellement stables.

IV-Partie expérimentale.

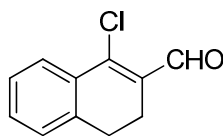
General

Unless otherwise noted, all starting materials were obtained from commercial suppliers and used without purification. Petroleum ether was distilled under Argon. NMR spectra were recorded on a 300 MHz and 200 MHz Bruker spectrometers. Chemical shifts were reported in ppm relative to the residual solvent peak (7.27 ppm for CHCl₃) for ¹H spectra and (77.00 ppm for CDCl₃) for ¹³C spectra. High Resolution Mass spectroscopy data were recorded on an Autospec Ultima (Waters/Micromass) device with a resolution of 5000 RP at 5%. Thin-layer chromatography (TLC) was carried out on aluminium sheets precoated with silica gel 60 F254. Column chromatography separations were performed using silica gel (0.040-0.060 mm). X-ray intensity data were collected on a Bruker X8-APEX2 CCD area-detector diffractometer using Mo-K α radiation (λ = 0.71073 Å). The structure was solved by direct methods, developed by successive difference Fourier syntheses, and refined by full-matrix least-squares on all F2 data using SHELXTL V6.12.

Preparation of β-chloroacroleine using DMF-POCl₃

N,N-Dimethyl-formamide (1.8 g, 24.5 mmol) was added to a well stirred and cooled solution of phosphorus oxychloride (3.75 g, 24.6 mmol) at 0° C for 30 min and followed by appropriate ketone (3.55 mmol) at the same temperature. The ice bath was removed and the mixture was further stirred for 2 h at room temperature. The reaction mixture was heated to 75° C for 3 h. The red colored organic mass was poured into crushed ice with stirring. The mass was extracted with ethyl acetate (3X100 mL) and the layers were separated. The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. Thus obtained residue was subjected to column chromatography purification on silica gel eluting with petroleum ether/ethyl acetate (95:5).

1-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde B1



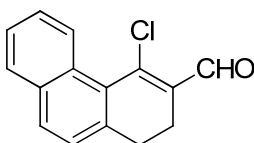
Chemical Formula: C₁₁H₉ClO
Molecular Weight: 192,64

Yield: quantitative

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 200 MHz): 2.61-2.68 (m, 2H), 2.81-2.86 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 6Hz, 1H), 10.40 (s, 1H).

Data were in accordance with literature. See Hesse, S.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1213-1215.

4-chloro-1,2-dihydrophenanthrene-3-carbaldehyde B2



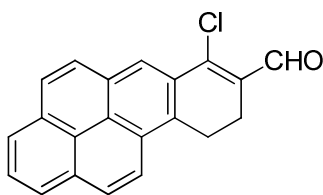
Chemical Formula: C₁₅H₁₁ClO
Molecular Weight: 242,70

Yield: 91%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 200 MHz): 2.53-2.60 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41-7.59 (m, 2H), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 3.2 Hz, 2H), 8.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 10.47 (s, 1H).

Data were in accordance with literature. See Yamamoto, K.; Okazumi, M.; Suemune, H.; Usui, K. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1806-1809.

7-chloro-9,10-dihydrobenzo[*pqr*]tetraphene-8-carbaldehyde B3



Chemical Formula: C₂₁H₁₃ClO
Molecular Weight: 316,78

Isolated as a yellow oil.

Yield: 85%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.85 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 10.8 Hz 2H), 7.99-8.26 (m, 7H), 8.67 (s, 1H), 10.53 (s, 1H).

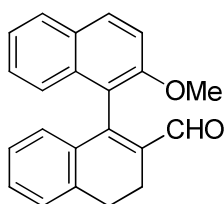
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75MHz): 21.6, 23.0, 122.8, 123.1, 124.5, 125.3, 125.7, 126.4, 127.0, 127.6, 127.8, 127.9, 128.5, 129.3, 127.9, 131.2, 131.9, 132.4, 132.6, 146.6, 190.7.

HRMS-ESI: *m/z* [M]⁺ calculated for C₂₁H₁₃ClO: 317.0733; found: 317.0727.

General Suzuki-Miyaura coupling procedure using Pd(OAc)₂/SPhos
--

To a stirred suspension of the appropriate β-chloroacroleine (0.22 mmol), 2-methoxyphenylboronic acid or 2-methoxynaphthylboronic acid (0.43 mmol, 2 eq.), and cesium fluoride (132 mg, 0.86 mmol, 4 eq.) in degassed tetrahydrofuran (4 mL), was added palladium acetate (5.6 mg, 0.025 mmol, 0.1 eq.) and 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (18 mg, 0.043 mmol, 0.2 eq.). The mixture was stirred at reflux for 4h. Water (20 mL) was then added, and the aqueous phase was extracted with methylene chloride (3x20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ethyl acetate (9:1).

2'-methoxy-3,4-dihydro-[1,1'-binaphthalene]-2-carbaldehyde B4



Chemical Formula: $C_{22}H_{18}O_2$
Molecular Weight: 314,38

Isolated as a yellow oil.

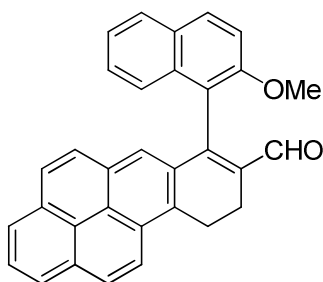
Yield: 93%

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz): 2.64-2.95 (m, 2H), 3.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 6.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.19-7.50 (m, 6H), 7.85 (dd, $J = 6.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.99(d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 9.35(s, 1H).

^{13}C NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 75MHz): 20.6, 28.2, 57.0, 113.4, 118.0, 124.5, 125.3, 127.3, 127.5, 127.8, 128.4, 128.6, 129.7, 130.6, 131.1, 133.9, 134.2, 137.9, 139.1, 150.3, 155.2, 194.0.

HRMS-ESI: m/z $[M+H]^+$ calculated for $C_{22}H_{19}O_2$: 315.1385; found: 315.1385.

7-(2-methoxynaphthalen-1-yl)-9,10-dihydrobenzo[*pqr*]tetraphene-8-carbaldehyde B6



Chemical Formula: $C_{32}H_{22}O_2$
Molecular Weight: 438,52

Isolated as a yellow oil.

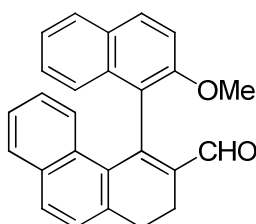
Yield: 80%

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz): 3.05-3.14 (m, 2H), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.30-7.45 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.93-7.99 (m, 2H), 8.06-8.16 (m, 4H), 8.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.53 (s, 1H),

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75MHz): 20.1, 23.6, 56.5, 113.0, 117.9, 123.4, 123.8, 124.1, 124.9, 125.0, 125.2, 126.5, 126.9, 127.1, 127.5, 127.9, 128.0, 128.2, 128.9, 129.7, 130.7, 131.2, 131.7, 132.3, 132.6, 134.1, 136.4, 150.6, 154.9, 157.9, 193.5.

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₃₂H₂₃O₂: 439.1698; found: 439.1700.

4-(2-methoxynaphthalen-1-yl)-1,2-dihydrophenanthrene-3-carbaldehyde B11



Chemical Formula: C₂₆H₂₀O₂
Molecular Weight: 364,44

Isolated as a yellow oil.

Yield: 60%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.57-2.96 (m, 2H), 2.97-3.21 (m, 2H), 3.77(s, 3H), 6.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.07-7.58 (m, 7H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H).

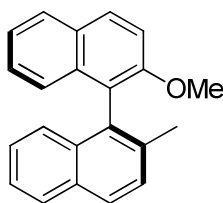
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75MHz): 19.9, 23.3, 56.4, 112.9, 121.1, 124.0, 124.2, 124.5, 124.7, 126.0, 126.5, 127.4, 128.3, 128.6, 128.7, 128.9, 130.8, 130.9, 131.1, 132.0, 133.6, 137.3, 139.8, 148.5, 154.5, 193.8.

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₆H₂₁O₂: 365.1542; found: 365.1550.

General atroposelective Suzuki-Miyaura coupling procedure using Pd(OAc)₂/PFNMe

To a stirred suspension of the appropriate β -chloroacroleine or bromide derivative (0.452 mmol, 1 eq.), 2-methoxynaphthylboronic acid (182 mg, 0.904 mmol, 2eq.), and cesium fluoride (276 mg, 1.18 mmol, 4eq.) in degassed tetrahydrofuran (4 mL), was added palladium acetate (10 mg, 0.045 mmol, 0.1 eq.) and (*S*)-N,N-Dimethyl-1-[(*R*)-2-(diphenylphosphino)ferrocenyl]ethylamine (40mg, 0.091mmol, 0.2 eq.). The mixture was stirred at reflux for 24h. Additional 2eq. of 2-methoxynaphthylboronic acid were added (182 mg, 0.904 mmol) and the reaction mixture refluxed for extra 48h. Water (20 mL) was then added, and the aqueous phase was extracted with methylene chloride (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ethyl acetate (9:1).

2-methoxy-2'-methyl-1,1'-binaphthalene B16



Chemical Formula: C₂₂H₁₈O
Molecular Weight: 298,38

Yield: 19%

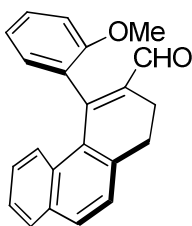
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.15 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 9.1Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.8Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 9.1Hz, 1H).

Data were in accordance with literature. See Clayden, J.; Kubinski, P. M.; Sammicelli, F.; Helliwell, M.; Diorazio, L. *Tetrahedron* **2004**, 60, 4387-4397.

General Suzuki-Miyaura coupling procedure using Pd(OAc)₂/Bu₄NBr

To a stirred suspension of the appropriate β -chloroacroleine (0.62 mmol), the boronic acid (2eq.), potassium carbonate (85mg, 1eq.) and Bu₄NBr (199 mg, 1eq.) in toluene/H₂O 1:2 was added palladium acetate (3 mg). The mixture was heated at 80°C for 30min to 1h and allowed to stand at room temperature for an additional 30min. The reaction mixture was extracted with methylene chloride. The organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM.

4-(2-methoxyphenyl)-1,2-dihydrophenanthrene-3-carbaldehyde B10



Chemical Formula: C₂₂H₁₈O₂
Molecular Weight: 314,38

Yield: 97%

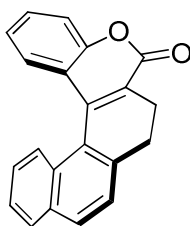
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.48-2.85 (m, 2H), 2.88-3.00 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 6.89-7.13 (m, 4H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.78 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 9.73 (s, 1H).

Data were in accordance with literature. See Yamamoto, K.; Okazumi, M.; Suemune, H.; Usui, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1806-1809.

Preparation of lactone **B13**

To a stirred suspension of β -chloroacroleine **B2** (100mg, 0.413 mmol), 2-hydroxybenzeneboronic acid (113 mg, 0.818 mmol, 2eq.), and potassium carbonate (414 mg, 3 mmol) in toluene/H₂O/ethanol 1:0.4:0.4, was added Pd(PPh₃)₂Cl₂ (13.6 mg, 0.41 mmol). After 1h at reflux, the mixture was allowed to stand at room temperature for 1h and extracted with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/DCM (1:1) afforded lactone **B13**.

Lactone **B13**



Chemical Formula: C₂₁H₁₄O₂
Molecular Weight: 298,33

Isolated as a yellow-brown oil.

Yield: 73%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.39 (ddd, J = 16.2, 14.7, 6.8 Hz, 1H), 2.83-3.09 (m, 2H), 3.25 (ddd, J = 16.3, 4.6, 2.3 Hz, 1H), 7.08 (t, J =7.5Hz, 1H), 7.18-7.41 (m, 2H), 7.43-7.56 (m, 4H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 8.5 Hz, 2H).

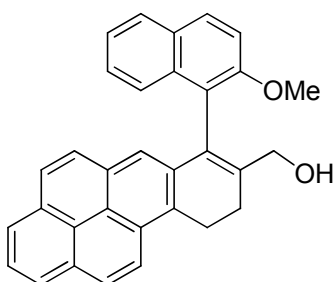
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75MHz): 22.2, 29.9, 117.1, 118.6, 123.0, 125.4, 125.5, 125.9, 126.3, 126.7, 127.1, 128.1, 128.5, 130.0, 130.3, 130.6, 133.2, 140.6, 144.8, 152.8, 161.9.

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₅O₂: 299.1072; found: 299.1072.

General procedure for reduction of carboxaldehydes

To a stirred solution of the appropriate carboxaldehyde (0.2mmol) in MeOH (1mL) was added sodiumborohydride (37mg, 1mmol, 5eq.). The mixture was stirred at room temperature for 1h. After disappearance of the starting material, the reaction mixture was treated with aq HCl (2mL, 1M) and extracted twice with 5 mL DCM. Filtration over a silica gel pad afforded the expected methylalcohols which were used without further purification.

*(7-(2-methoxynaphthalen-1-yl)-9,10-dihydrobenzo[*pqr*]tetrapihen-8-yl)methanol B7*



Chemical Formula: $C_{32}H_{24}O_2$
Molecular Weight: 440,53

Isolated as a yellow oil.

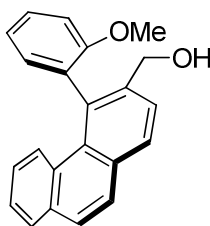
Yield: 85%

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 2.98-3.07 (m, 2H), 3.65-3.80 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.94-4.02 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.54 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.80-8.04 (m, 8H), 8.43 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H).

^{13}C NMR (δ ppm, CDCl_3 , 75MHz): 24.2, 26.2, 56.9, 65.2, 113.9, 121.4, 122.6, 123.3, 124.0, 124.3, 124.5, 124.8, 125.1, 125.7, 126.3, 126.8, 127.4, 127.8, 127.9, 128.1, 128.3, 129.4, 129.5, 129.6, 130.1, 130.7, 130.7, 131.3, 133.4, 133.7, 139.2, 154.4.

HRMS-ESI: m/z $[M]^+$ calculated for $C_{32}H_{24}O_2$: 440.1776; found: 440.1779.

(2-methoxyphenyl)phenanthren-3-yl)methanol B12



Chemical Formula: C₂₂H₁₈O₂
Molecular Weight: 314,38

Isolated as a yellow oil.

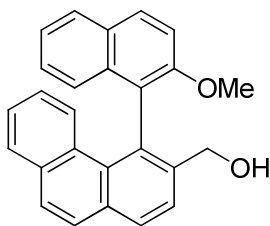
Yield: Quantitative.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.74 (s, 3H), 4.49-4.51 (m, 2H), 7.02-7.20 (m, 4H), 7.39-7.59 (m, 3H), 7.74-7.86 (m, 4H), 7.98 (d, *J*= 6Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75MHz): 55.7, 64.7, 111.9, 122.3, 125.4, 125.8, 126.8, 127.0, 1278.6, 127.2, 128.4, 128.7, 129.3, 129.3, 129.6, 131.0, 131.1, 133.3, 133.7, 134.6, 138.8, 156.8.

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₁₉O₂: 315.1385; found: 315.1385.

(4-(2-methoxynaphthalen-1-yl)phenanthren-3-yl)methanol B14



Chemical Formula: C₂₆H₂₀O₂
Molecular Weight: 364,44

Isolated as a yellow oil.

Yield: 92%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.74 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 6.87 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 7.12 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.41 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.84-7.96 (m, 3H), 8.06-8.12 (m, 2H).

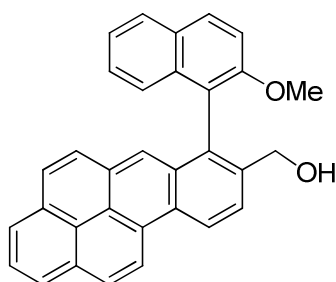
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75MHz): 56.7, 64.4, 114.2, 124.3, 124.4, 124.9, 125.8, 126.0, 127.2, 127.2, 127.7, 127.8, 128.1, 128.6, 129.6, 129.7, 129.8, 130.2, 131.1, 132.2, 133.2, 133.4, 133.5, 139.4, 153.7.

HRMS-ESI: m/z [M]⁺ calculated for C₂₆H₂₀O₂: 364.1463; found: 364.1456.

Oxidation with DDQ

B7 (65 mg, 0.15 mmol) and DDQ (54 mg, 0.24 mmol, 1.6 eq.) were dissolved in toluene (1 mL) and heated at reflux for 3 h. After cooling to room temperature, the resulting solution was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 90:10) to give **B8**.

*(7-(2-methoxynaphthalen-1-yl)benzo[*pqr*]tetraphen-8-yl)methanol B8*



Chemical Formula: C₃₂H₂₂O₂
Molecular Weight: 438,52

Isolated as a yellow oil.

Yield: Quantitative.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.78 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.97 (d, *J*=8.3Hz, 1H), 7.13-7.21(m, 1H), 7.34 (t, *J*= 8.0Hz, 1H), 7.60 (t, *J*= 8.0Hz, 2H), 7.74-7.82 (m, 2H), 7.91-8.04 (m, 3H), 8.10-8.25 (m, 3H), 8.36 (d, *J*= 7.5Hz, 1H), 9.16 (d, *J*= 8.4Hz, 1H), 9.24 (d, *J*= 8.4Hz, 1H).

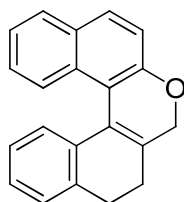
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75MHz): 56.8, 64.4, 113.9, 121.3, 122.4, 123.1, 123.4, 123.6, 124.1, 124.8, 125.2, 125.5, 126.1, 126.8, 127.0, 127.5, 127.5, 127.6, 128.1, 128.5, 129.4, 129.9, 130.2, 130.9, 131.3, 131.5, 132.9, 134.2, 137.6, 154.7.

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated C₃₂H₂₃O₂: 439.1698; found: 439.1703.

General deprotection-cyclisation procedure

To a stirred solution of the appropriate methylether (0.578mmol, 1eq.) in dry dichloromethane (11.5 mL), BBr₃(1.15 mL, 1.15 mmol, 2eq.) was added at -78°C under argon atmosphere. After 30 minutes at this temperature the reaction was placed at -10°C for 4h. Diethyl ether was added (2mL) followed by water(10mL) were added and organic compounds extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was dissolved in 2mL THF and added to aq. KOH (1.15mL, 2M, 4eq.). The mixture was stirred at room temperature for 15h. Then, HCl 2M was added with dichloromethane, until the pH of the aqueous layer was neutral. Organic compounds were extracted once with dichloromethane, the combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ethyl acetate (95:5).

5,6-dihydro-4H-benzo[f]naphtho[2,1-c]chromene B5



Chemical Formula: C₂₁H₁₆O
Molecular Weight: 284,35

Isolated as a yellow oil.

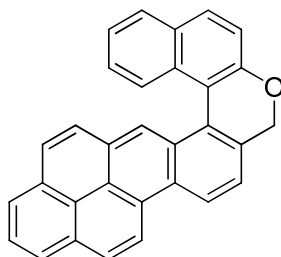
Yield: 37%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.25-2.44 (m, 2H), 2.73-2.95 (m, 2H), 4.49 (d, *J*=13.8Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=14.1Hz, 1H), 6.71 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 6.92 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 7.06-7.26 (m, 5H), 7.47 (d, *J*=8.7Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.7Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=7.8Hz, 1H),

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75MHz): 26.1, 28.5, 68.0, 118.0, 123.5, 124.8, 125.7, 126.1, 126.5, 127.1, 127.4, 128.3, 129.0

HRMS-ESI: *m/z* [M-H]⁺ calculated for C₂₁H₁₅O: 283.1121; found: 283.1123.

[5]-helicene B9



Chemical Formula: $C_{31}H_{18}O$
Molecular Weight: 406,47

Isolated as a yellow solid.

mp: 226°C

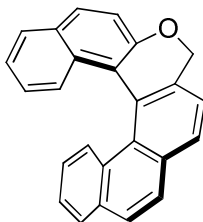
Yield: 55%

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz): 5.20 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 1H), 7.38-7.55 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.70-7.83 (m, 3H), 7.92-8.07 (m, 4H), 8.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.08 (d, $J= 9.1$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 75MHz): 70.9, 118.3, 118.9, 122.4, 122.8, 123.0, 123.3, 124.1, 124.4, 124.9, 125.2, 125.5, 125.5, 126.2, 126.5, 126.8, 126.9, 127.2, 127.6, 127.9, 128.4, 128.5, 129.0, 129.2, 130.3, 130.5, 130.8, 131.3, 131.7, 133.7, 156.5.

HRMS-ESI: m/z $[M+H]^+$ calculated for $C_{31}H_{19}O$: 407.1436; found: 407.1438.

[6]-helicene B15



Chemical Formula: C₂₅H₁₆O
Molecular Weight: 332,39

Isolated as a brown oil.

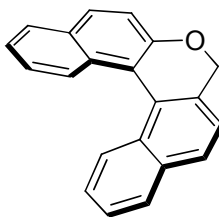
Yield: 70%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 5.03 (d, *J*=13.1Hz, 1H), 5.34 (d, *J*=13.1Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (t, *J*= 7.6Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=8.6Hz, 1H), 7.09-7.29 (m, 2H), 7.40 (d, *J*= 8.6Hz, 1H), 7.48 (t, *J*= 8.8Hz, 2H), 7.70-7.87 (m, 6H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75MHz): 70.1, 117.5, 120.0, 121.3, 122.7, 123.1, 124.5, 124.7, 125.1, 125.6, 126.1, 126.4, 126.5, 126.8, 127.0, 127.1, 127.3, 128.6, 128.8, 128.9, 129.1, 131.4, 132.3, 136.5, 154.3.

HRMS-ESI: *m/z* [M]⁺calculated for C₂₅H₁₆O: 332.1201; found: 332.1195.

[5]-helicene B17



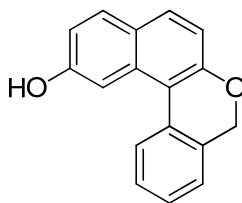
Chemical Formula: C₂₁H₁₄O
Molecular Weight: 282,34

Yield: 43%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 5.03 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 7.26-7.53 (tt, *J* = 7.1, 6.2 Hz, 6H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.78-8.01 (m, 4H).

Data were in accordance with literature. See Bringmann, G.; Schöner, B.; Peters, K.; Peters, E.-M.; Georg von Schnering, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 439-444.

[4]-helicene B21



Chemical Formula: C₁₇H₁₂O₂
Molecular Weight: 248,28

Isolated as a brown oil.

Yield: 23% in 3 steps.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 5.04 (s, 2H), 7.03 (dd, *J*=2.3 Hz, *J*=8.8Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.67 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=2.1Hz, 1H) , 8.03 (d, *J*=7.8Hz, 1H).

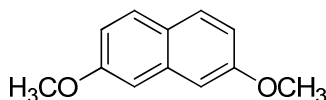
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75MHz): 68.2, 106.4, 113.8, 114.2, 114.8, 115.5, 124.2, 124.5, 124.9, 125.8, 127.1, 129.0, 129.3, 129.8, 130.6, 131.7.

HRMS-ESI: m/z [M]⁺calculated for C₁₇H₁₂O₂: 248.0837; found: 248.0826

Synthesis of compound B18

To a stirred solution of naphthalene-2,7-diol (200 mg, 1.25 mmol, 1eq.) in dimethylformamide (12 mL), K₂CO₃ (520 mg, 3.75 mmol, 3eq.), NBu₄Br (46 mg, 0.13 mmol, 0.1 eq.), CH₃I (0.92 mL, 15.00 mmol, 12 eq.) were added. The mixture was stirred at 70°C for 36h. Then, the reaction mixture was treated with aq NaOH (2mL, 5%) and extracted with 10 mL DCM. The organic layers were washed twice with (2X10 mL) of water, dried (MgSO₄) and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ethyl acetate (96:4).

2,7-dimethoxynaphthalene **B18**



Chemical Formula: C₁₂H₁₂O₂

Molecular Weight: 188,22

Yield: 67%

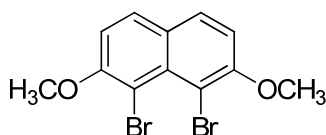
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 200 MHz): 3.91 (s, 6H), 6.90-7.13 (m, 4H), 7.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).

Data were in accordance with literature. See Kuhnert, N.; Burzlaff, N.; Patel, C.; Lopez-Periago, A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1911-1921.

Synthesis of compound **B19**

To a flask, chloroform (30 mL), pyridine (0.34 mL, 4.20 mmol, 4eq.), *N*-Bromosuccinimide (747 mg, 4.20 mmol, 4 eq.) were added. The mixture was stirred at reflux for 1h, under argon. Then, **B18** (198 mg, 1.05 mmol, 1 eq.) was dissolved in 20mL of chloroform and introduced. The reaction mixture was stirred at reflux for 48h. After concentration, the mixture was treated with aq HCl (30mL, 2N) and extracted twice with 30 mL of DCM. The combined organic layers were washed twice with (2X30 mL) of water, dried (MgSO₄) and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ethyl acetate (95:5).

1,8-dibromo-2,7-dimethoxynaphthalene **B19**



Chemical Formula: C₁₂H₁₀Br₂O₂

Molecular Weight: 346,01

Yield: 56%

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 200 MHz): 4.01 (s, 6H), 7.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

Data were in accordance with literature. See Press, D. J.; Back, T. G. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4104-4107.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Au terme de ce document, je souhaiterais dresser le bilan de mes travaux de recherche, et proposer d'éventuelles perspectives. L'objectif de modifier la plateforme pma originale a été atteint. Une vingtaine de nouvelles structures a été préparée. La mise au point de plusieurs séquences réactionnelles a permis de construire des pyridines 2,6-bisubstituées. Des hétérocycles, pyridine, furane, thiophène ont été installés sélectivement (**Schéma 81**). Le bras pendent a également été modulé. Ainsi, il comprend des amines diversement fonctionnalisées, des imines, plus rigides ou des oxazolines, apportant de la chiralité au motif pma.

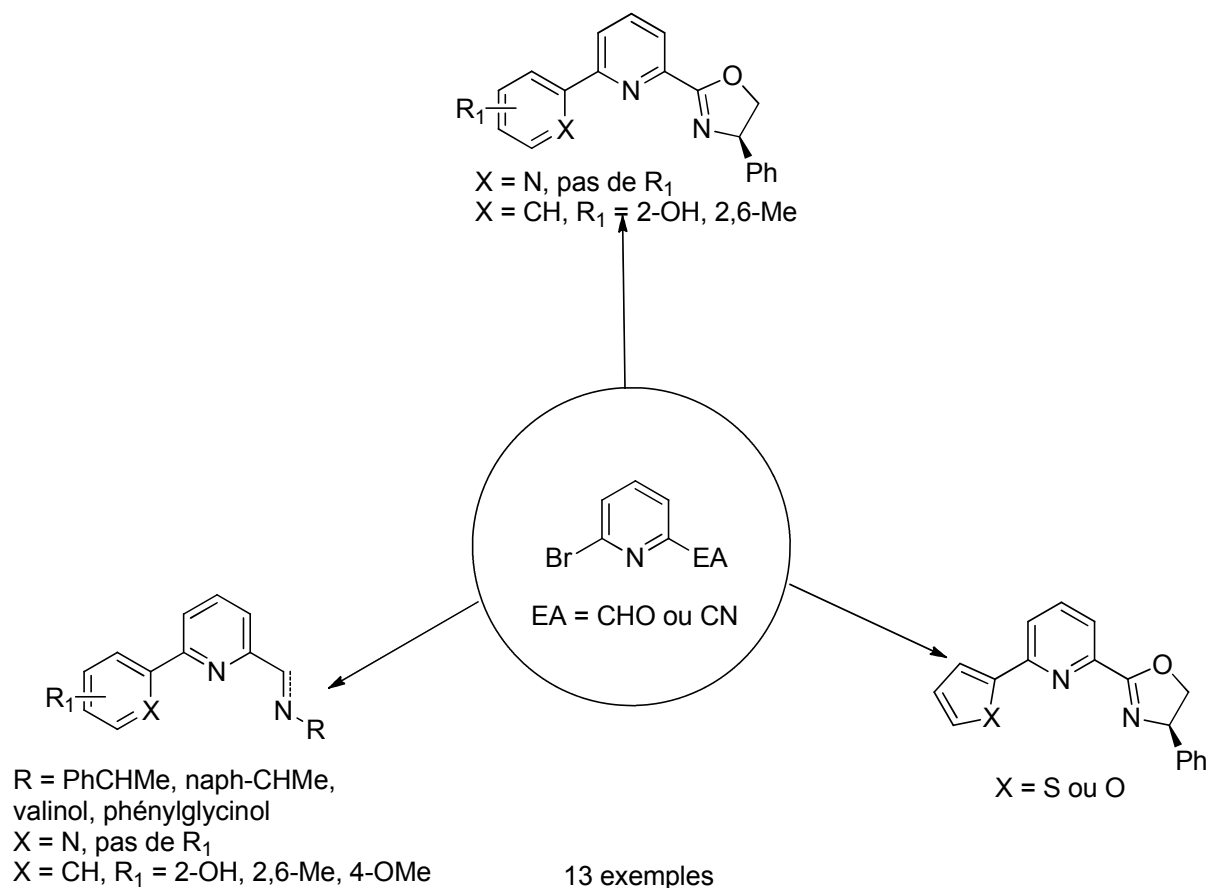


Schéma 81: Ligands à base pyridine 2,6-bisfonctionnalisés synthétisés.

La bisfonctionnalisation est possible mais fortement dépendante des substituants. En effet l'introduction de deux bras pendent aminés différents, semble plus délicate, les structures devenant instables.

Ces ligands ont été appliqués à diverses transformations catalytiques. Les résultats, modestes, ont néanmoins permis d'établir un profil de ligand pour chaque transformation (**Schéma 82**).

Concernant la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura, il semblerait que la bisfonctionnalisation soit en défaveur de l'activité catalytique.

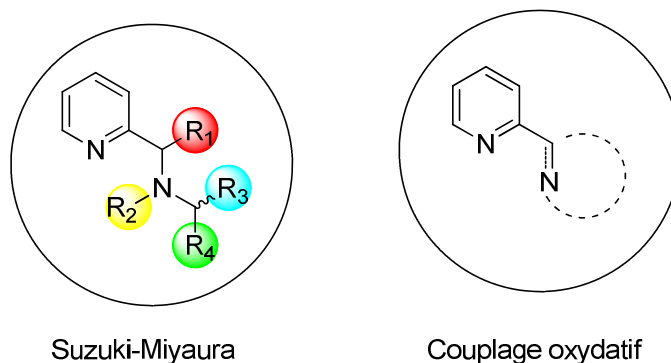


Schéma 82: Profil de ligands par réaction.

L'étude analytique de corrélation hétéronucléaire ^1H - ^{15}N effectuée, conjointement aux manipulations expérimentales ont montré qu'un groupement R_1 en position *pseudo*-benzylique était nécessaire pour apporter de la sélectivité. De plus, un groupement R_2 porté par l'azote du bras pendant permettant la quaternisation de ce dernier, et des groupements donneurs R_3 et R_4 semble accroître la réactivité de ligand dans cette réaction de couplage.

Le profil idéal de ligand pour la réaction de couplage oxydant au cuivre semble être un ligand de mode de coordination N,N , en accord avec ce qui a déjà été décrit dans la littérature. Dans cette transformation, également, la bisfonctionnalisation de la pyridine semble être préjudiciable à l'activité catalytique de ligand, vraisemblablement pour des raisons stériques.

Une perspective intéressante, permettant de réaliser ces réactions de couplages, serait de combiner des motifs à symétrie C_2 de Lassaletta (rouge) avec nos structures pma (bleu) (**Schéma 83**).

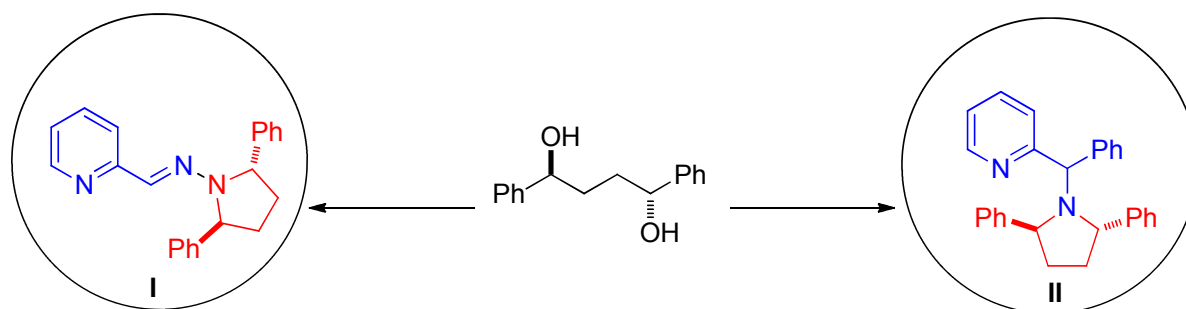


Schéma 83: Perspective, design de ligand pour les réactions de couplage.

Ces ligands potentiels sont, à priori bidentes, de mode de coordination *N,N*, pourrait être appliqués au couplage oxydant au cuivre. Le ligand II, quant à lui, répond à toutes les exigences pour le couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif, possédant un groupement en position *pseudo*-benzylique, une amine tertiaire sur le bras pendent, et un motif à symétrie C_2 en guise de copule chirale.

Concernant la catalyse au zinc, les résultats apparaissent plus mitigés. Si une dent OH semble importante, nos ligands ont démontré une activité catalytique pour la plupart d'autre eux, le problème résidant dans l'induction chirale lors de la transformation.

En guise de perspectives, nous pouvons envisager d'autres transformations pour les structures à base pyridine 2,6-bisfonctionnalisées. Si la catalyse au ruthénium ou au rhodium, pour promouvoir des réactions de transfert d'hydrure ou d'hydrosilylation (respectivement), ou encore avec du cobalt pour promouvoir une réaction d'hydroboration énantiosélective (**Schéma 84**).

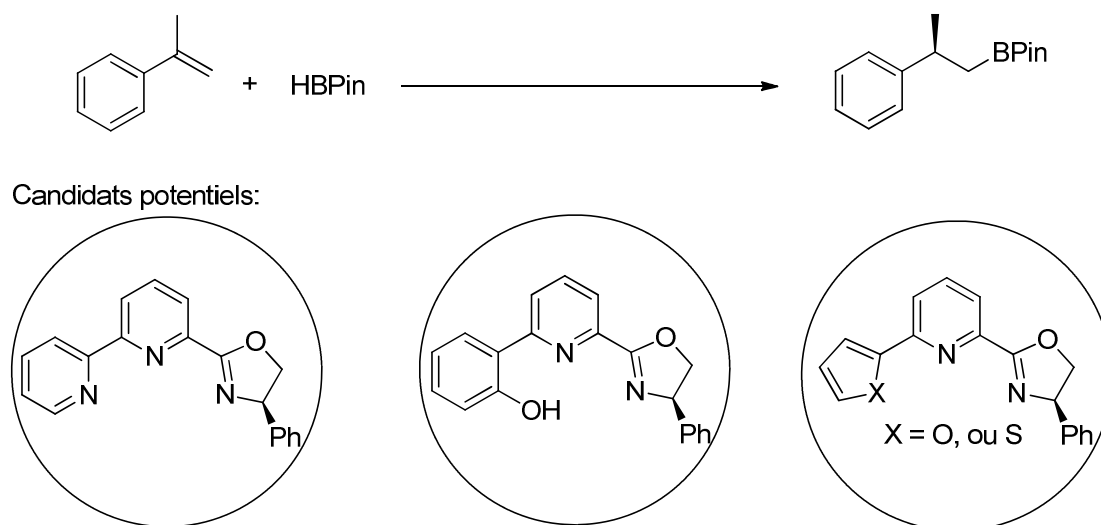


Schéma 84: Hydroboration promue par un complexe imino-oxazoline.

Nos ligands ne permettent pas d'obtenir une activité/sélectivité suffisante dans le contexte du couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif. C'est pourquoi des ligands chiraux commerciaux ont été utilisés pour permettre la construction d'édifices hélicéniques par l'étape clé de couplage. Diverses structures ont été obtenues et sont représentés sur le **Schéma 85** dont une

de manière non racémique. Cependant, de par sa faible barrière de racémisation, cette molécule se racémise en solution.

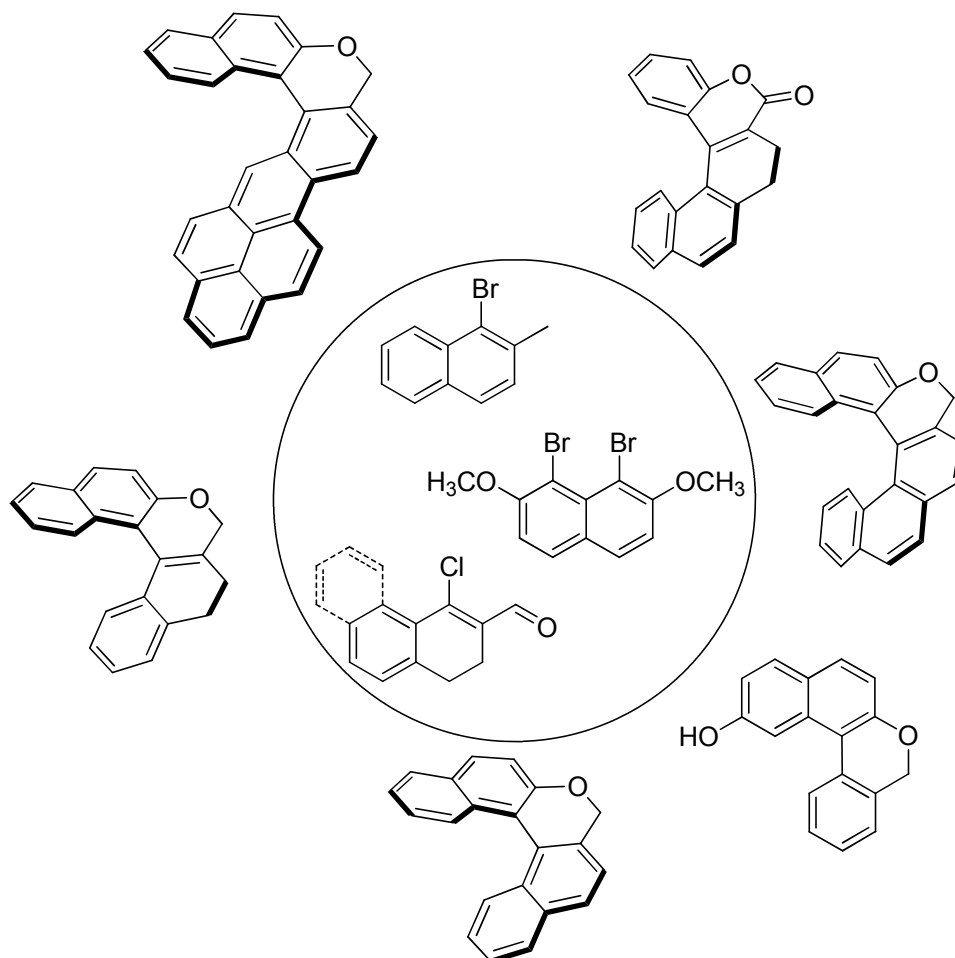


Schéma 85: Bilan structurel relatif aux composés hélicéniques

Afin de conserver la chiralité hélicoïdale apportée plusieurs alternatives s'offrent à nous. La première serait d'incrémenter divers substituants sur l'hélicène (I) (**Schéma 86**). Le passage d'un motif pyrane à un motif oxépine pourrait être également envisagé (II). La troisième alternative consiste en l'augmentation de cycles *ortho*-condensés (III). Ces trois alternatives peuvent également se combiner les unes aux autres.

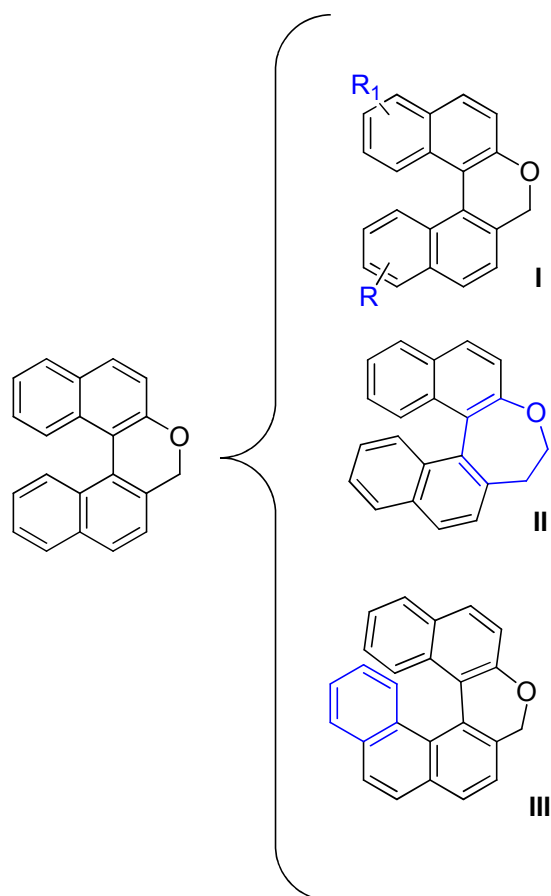


Schéma 86: Evolutions possibles menant à une augmentation de la barrière de racémisation.

Résumé

Les travaux de recherche s'articulent autour de l'élaboration de nouveaux ligands à plateforme pyridylméthylamine, de l'étude de leur activité catalytique, et de leur application potentielle pour la construction d'édifices hélicéniques. La première partie consiste en la synthèse de nouveaux ligands pma. Un travail méthodologique a été effectué afin de trouver le meilleur compromis entre un nombre d'étapes limitées, des conditions douces, un apport de chiralité et une possibilité d'apporter une importante diversité structurale. La deuxième partie de ce manuscrit concerne l'étude catalytique des ligands synthétisés dans diverses transformations comme le couplage de Suzuki-Miyaura, le couplage oxydant au cuivre et l'addition nucléophile par un organozincique. Les premiers éléments d'une étude structure activité des ligands pma appliqués aux couplages de Suzuki-Miyaura a été réalisée en solution grâce à la RMN ^{15}N . La dernière partie repose sur la construction d'architectures moléculaires complexes et la possibilité de gérer la chiralité axiale dans l'étape clé de leur synthèse.

Abstract

The manuscript is dealing with the development of new ligands pyridylmethylamine platform for the study of their catalytic activity and potential application for the construction of helical architectures. The first part describes the synthesis of new pma ligands. Attention has been paid to define the best compromise between a limited number of steps, mild conditions, introduction of chirality at key steps and opportunities to reach structural diversity. The second part concerns the catalytic study of these ligands in various transformations such as Pd catalysis in Suzuki-Miyaura coupling, Cu catalysis in oxidative coupling copper and Zn promoted nucleophilic addition. First lines of structure-activity relationships has been realized using ^{15}N . Finally the last part is devoted to the construction of helical molecular architectures. Axial chirality is installed in key coupling step.